

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
令和5年度 分担研究報告書

領域横断分科会活動報告

研究分担者：

藤井 隆夫 和歌山県立医科大学 医学部 教授
河野 肇 帝京大学 医学部 教授
杉山 斉 川崎医療短期大学 医療介護福祉学科 教授
坂東 政司 自治医科大学 医学部 教授
橋本 求 大阪公立大学 大学院医学研究科 教授

研究協力者：

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
尾内 善広 千葉大学大学院医学研究院 公衆衛生学 教授
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 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
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
岸本 暢将 杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科 准教授
渡部 龍 大阪公立大学大学院医学研究科膠原病内科学 講師
小池 春樹 佐賀大学 脳神経内科 教授
柳井 亮 昭和大学医学部リウマチ膠原病内科 助教
西岡 典宏 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻予防医療学分野 助教

研究要旨 本年度は、1) EGPA の診療実態アンケートの実施、2) 既存の HP 活用に関する検討、を中心に行った。1) については、脳神経内科医師を含めたアンケート調査を完成させ、マクロミル社協力のもと Web 上で 2024 年 2 月～3 月に実施し、現在解析中である。2) については、膠サポの HP にリンクを張ってもらうことで、より多くの患者が本学会の HP にアクセスしやすいようにした。これらは難治性血管炎の医療水準や患者 QOL を引き上げるために重要と考えている。

A. 研究目的

本学会で研究対象となっている血管炎症候群は多岐にわたる。高安動脈炎 (TAK) と巨細胞性動脈炎 (GCA) は大血管炎であり、その病態に IL-6 が関連する。これらの疾患では、膠原病内科、循環器内科、心臓血管外科、眼科が協働して診療されることが多い。また中小型血管炎として、抗好中球

細胞質抗体 (ANCA) がその病態に関与する ANCA 関連血管炎 (AAV) では膠原病内科、呼吸器内科、腎臓内科が中心に関わるが、さらに脳神経内科、耳鼻咽喉科、皮膚科など多科にわたる協働が必要になることも多い。AAV については、有村班 (横断分科会長 高崎 芳成 先生)、針谷班 (横断分科会長 田村 直人 先生) のときに医師アンケート調査を行い、繰り返し

報告を行ってきた。結果として、AAV では顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の頻度が本邦では高いが、MPA/多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) では、特に寛解導入療法時の免疫抑制薬の使用法に関して診療科間の違いがあることを示した。また本年の日本リウマチ学会総会 (2024年4月神戸) において、本班会議との合同シンポジウムが行われたが、AAV 診療ガイドラインと日常診療における乖離 (エビデンス・プラクティスギャップ) が存在し、この乖離は診療科に依存することも報告した。この結果はすでに論文化されている (Miyawaki Y, Fujii T, *et al. Mod Rheumatol.* 2023;33:990-997)。また一昨年度より大血管炎に関するアンケート調査を大血管炎の診療経験のある医師に行っており、その結果を班会議で発表するとともに、論文化した。

○ 本年度は、AAV の中でもアレルギー要素が多い好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) に関するエビデンス・プラクティスギャップを明確にすることを目的に MPA/GPA と同様にアンケート調査を行う。また、学会に働きかけて、血管炎に関するシンポジウムを共同で企画し、知識の普及、共有に努める。

○ すなわち本年度の研究目標は、1) EGPA 診療実態アンケート調査の立案と実施、また大血管炎の診療実態調査の論文化、を中心に、2) 患者団体とも相談し、難治性血管炎班の HP の充実と有効利用の検討、3) 血管炎に関する知識の普及・共有、を行うことで、本邦における難治性血管炎の医療水準および患者 QOL の向上を図ることをめざす。

B. 研究方法

○ 1) 診療実態アンケート調査 (EGPA, TAK/GCA)
EGPA は気管支喘息や好酸球性副鼻腔炎に引き続いて発症し、好酸球性肺炎、多発単神経炎により QOL が障害される症例が多い。今回は MPA/GPA、TAK/GCA の時と同様、EGPA 診療に関わる非専門医を含む医師を対象に Web 質問票を配信して調査を行う (マクロミル社に依頼)。この調査では多種多様な医師がアンケートに答えるが、今回は膠原病内科、呼吸器内科、

脳神経内科の医師の回答を中心にアンケートを集計する。またアンケートの内容は、膠原病内科、呼吸器内科の班員 (研究協力者含む) で作成したが、今回より研究協力者として加わっていただいた佐賀大学 脳神経内科の小池 春樹 先生にも助言をいただき、最終版を完成させた。

○ 2) HP の充実

今までの班会議で作成されてきた難治性血管炎班の HP (<https://www.vas-mhlw.org/>) には、内容的に非常に優れたコンテンツが含まれているが、①患者の閲覧が少ないこと、また②一部情報が乏しい分野があることから、さらなる充実が必要である。今回患者会 (膠サポ) と連携し、現在の HP の一部のコンテンツへのリンクを加えてもらうようお願いした。

(倫理面への配慮)

1) に関して、すでに大阪公立大学医学系研究等倫理審査委員会の承認を得ている (2023-150)。

C. 研究結果

○ 1) 患者実態アンケート調査

1) -1. 大血管炎 (TAK/GCA) の診療実態調査

針谷班 (横断研究分科会長 田村 直人 先生) のときに行った研究 “The real-world clinical decisions of physicians in the management of Takayasu arteritis and giant cell arteritis in Japan: A cross-sectional web-questionnaire survey” が、2024年4月、*Mod Rheumatol* にアクセプトされた。

1) -2. EGPA のアンケート調査

研究協力者の渡辺 龍 先生 (大阪公立大学) が中心となり、宮脇 義亜 先生、藤井が助言をする形でアンケートの原案を作成し、その内容については、呼吸器内科、腎臓内科および脳神経内科医師を含む横断班全体でディスカッションした。適切な被験者を選ぶためのスクリーニング設問が5問、診療実態を調べるアンケートを17問設定した。なお過去のアンケートと同様、症例を2例示し、そ

れらに対していかなる薬剤を選択するか質問している。今回、呼吸器内科と脳神経内科医からの回答を多く得るため、シナリオ1は好酸球性肺炎合併例を、シナリオ2は多発性単神経炎合併例とした。なお実際のアンケートは2024年2月～3月にかけて行い、すでにデータを取得しているが、現在解析中であり6月の班会議に報告する予定である。

○ 2) HP の充実

2) -1. 患者会との連携

本班会議にも参加しておられる大河内 範子様 の 協 力 を 得 て 、 膠 サ ポ の HP (<https://www.rheumatic-disease-community.org/>) より、難治性血管炎班のHPにおける市民公開講座～血管炎についてもっと知ろう～にリンクをはってもらい、患者がより市民公開講座のビデオ(2022年作成)にアクセスできるよう工夫した。

2) -2. HP における市民公開講座の充実

2022年3月に公開された患者向けの市民公開講座が続けて掲載されている。どのビデオも参考になるが、項目としては十分とは言えない。今回脳神経内科の小池 春樹 教授にお願いし、血管炎における神経障害のビデオを作成してもらうこととなった。今後も研究分担者、研究協力者から新たなテーマの募集を行い、よりHPを充実させていく予定である。

3) 学会との合同シンポジウム

第43回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会(2023年10月7日)、第64回日本脈管学会総会(2023年10月27日)にてそれぞれ血管炎診療に関する合同シンポジウムを行った。

D. 考察

血管炎症候群は全体とすると決してまれな疾患ではない。特に高齢化社会を迎えた本邦では、MPAはしばしば遭遇する身近な難病と言える。したがってそれらの患者をすべて膠原病内科の専門病棟で診る

ことができず、しばしば一般病院における膠原病内科以外の他科において治療が開始されることとなる。その際、全国どこでもある程度均一の医療が受けられるようにすることは重要である。そのために診療ガイドラインが作成されているわけであるが、エビデンス・プラクティスギャップがしばしば問題となる。もちろん、他の診療領域でもこのギャップは報告があるが、その理由は通常「ガイドラインが周知されていない」「治療費が支払えない(患者が受け入れられない)」「合併症などでガイドライン通りの治療が選択できない」といった理由である。しかし本班研究より、MPA/GPAあるいはTAK/GCAでは、上記の理由に加えて患者が受診した診療科により治療法が多少異なる(ギャップの度合いに違いがある)ことが明確となった。もちろん、その理由として、同じMPAであっても診療科により病態が異なる点が挙げられ、一概にギャップの異なりを補正するものではないと考えられる。しかしAAV非専門医を含め、3学会(日本リウマチ学会、日本腎臓病学会、日本呼吸器学会)合同で作成されたAAV診療ガイドライン2017(さらには近年発刊された2023年改訂版)を周知するため、学会などでシンポジウムを行い、お互い意見交換することが必要であると考え。その基礎データとして、今まで報告してきたMPA/GPAおよびTAK/GCA、さらには今回進行中であるEGPAの診療実態アンケートは重要なデータであり、将来難治性血管炎の医療水準を引き上げることに繋がると考える。

また血管炎のような慢性疾患は、その診療において、医師から患者の一方向であってはいけない。その意味では患者にも疾患をよく理解してもらうことが重要であり、そのためにはよりわかりやすく最新情報を提供することが必須である。膠原病は若い患者も多いため、会場に足を運んで講演を聴くことができる患者はむしろ少なく、自宅でHPなどから情報を得ることができればより望ましい。患者会と連携の上、患者が真に求めている情報を適切にピックアップし、かつ見つけやすい用意することが重要である。今回は膠サポより助言をいただいたが、今後は

膠原病友の会とも連携し、よりよいHPを作成する必要がある。

さらには小児科、皮膚科、耳鼻咽喉科など内科以外の多領域の診療科、また臨床病理や基礎研究部門の分担研究者とも情報を共有すべきであるが、本年度はそこまで踏み込めていない。残りの年度でひきつづきこれらの課題に取り組んでいく必要がある。

E. 結論

○ AAV (MPA/GPA) (Miyawaki Y, Fujii T, *et al. Mod Rheumatol.* 2023;33:990-997) および大血管炎 (TAK/GCA) (Abe Y, Fujii T, *et al. Mod Rheumatol.*, in press) において、エビデンス・プラクティスギャップが存在し、それはその診療科に影響を受けていた。本邦におけるエビデンスをより集積するとともに、このギャップ（乖離）をディスカッションしていくことが血管炎診療の医療水準を高めていくために重要と考えられた。さらに学会との共同企画等により最新知識の普及を引き続き行っていくことが必要である。

○ また患者 QOL をより向上させるために、ひきつづき患者会との連携を深める必要があるが、そのためにはHPの充実が有用である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・Miyawaki Y, Fujii T, Anan K, Koderu M, Kikuchi M, Sada KE, Nagasaka K, Bando M, Sugiyama H, Kaname S, Harigai M, and Tamura N. *Mod Rheumatol.* 33:990-997, 2023.
- ・Tomizuka T, Kikuchi H, Okubo M, Asako K, Miyata S, Kono H. Natural history of Behçet's disease focusing on remission of oral ulcers. *Mod Rheumatol.* 33:556-573, 2023.
- ・Tsukui D, Kimura Y, Kono H. GM-CSF

receptor/SYK/JNK/FOXO1/CD11c signaling promotes atherosclerosis. *iScience.* 26:107293, 2023.

- ・Kuwana M, Bando M, Kawahito Y, Sato S, Suda T, Kondoh Y; CTD-ILD Delphi Collaborators. Identification and management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: evidence-based Japanese consensus statements. *Expert Review Respir Med.* 17:71-80, 2023.
- ・Kotani T, Matsuda S, Okazaki A, Nishioka D, Watanabe R, Gon T, Manabe A, Shoji M, Kadoba K, Hiwa R, Yamamoto W, Hashimoto M, Takeuchi T. Risk prediction model for mortality in microscopic polyangiitis: multicentre REVEAL cohort study. *Arthritis Res Ther* 25:223, 2023.
- ・Iwasaki T, Watanabe R, Zhang H, Hashimoto M, Morinobu A, Matsuda F. Identification of the VLDLR locus associated with giant cell arteritis and the possible causal role of low-density lipoprotein cholesterol in its pathogenesis. *Rheumatology*, doi.org/10.1093/rheumatology/keae075.
- ・Manabe A, Kadoba K, Hiwa R, Kotani T, Shoji M, Shirakashi M, Tsuji H, Kitagori K, Akizuki S, Nakashima R, Yoshifuji H, Yamamoto W, Okazaki A, Matsuda S, Gon T, Watanabe R, Hashimoto M, Morinobu A. Risk factors for serious infections and infection-related mortality in patients with microscopic polyangiitis: Multicentre REVEAL cohort study. *Mod Rheumatol.* 2024, doi: 10.1093/mr/roae024.
- ・Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, Hiraguchi M, Sugiyama T, Amano K, Umibe T, Kono H, Kurasawa K, Kita Y, Matsumura R, Kaneko Y, Ninagawa K, Hiromura K, Kagami S, Inaba Y, Hanaoka H, Ikeda K, Nakajima H and LoVAS collaborators. Reduced-dose versus high-dose

glucocorticoids added to rituximab on remission induction in ANCA-associated vasculitis: predefined 2-year follow-up study. *Ann Rheum Dis* 83:96-102, 2024.

Abe Y, Fujii T, Miyawaki Y, Sugihara T, Uchida HA, Maejima Y, Watanabe Y, Hashimoto T, Miyamae T, Nakaoka Y, Harigai M, Tamura M. The real-world clinical decisions of physicians in the management of Takayasu arteritis and giant cell arteritis in Japan: A cross-sectional web-questionnaire survey. *Mod Rheumatol* 2024, doi: 10.1093/mr/roae034.

・岩田 慈、藤井 隆夫. 血管炎(皮膚症状以外). 炎症と免疫. 31:159-162, 2023.

・中島 墨, 富塚 崇史, 大久保 麻衣, 浅子 来美, 菊地 弘敏, 河野 肇, 飯島 孝四郎, 多田 弥生, 羽賀 敏博, 笹島 ゆう子. 発熱と結節性紅斑で発症し, PET-CT で上腕骨・関節・皮下に炎症所見を認めた一例. *関東リウマチ*. 55:113, 2023.

・大久保 麻衣、河野 肇. ANCA 関連血管炎 : 補体 C5a 受容体阻害薬(アバコパン). *臨床免疫・アレルギー科*. 493, 2023, 科学評論社. 東京.

・藤井 隆夫. Part 2 ANCA 関連血管炎の基礎と臨床. 病因 2. 薬剤・環境要因. 2023. 針谷 正祥、成田 一衛. 須田 隆文 編. ANCA 関連血管炎診療ガイドライン. pp.103-104, 診断と治療社、東京、2023.

・杉山 斉. Part 2 ANCA 関連血管炎の基礎と臨床. 診断へのアプローチ. 2. 臓器病変 ①腎臓. 針谷 正祥、成田 一衛. 須田 隆文 編. ANCA 関連血管炎診療ガイドライン. pp. 112-114, 診断と治療社、東京、2023.

・坂東 政司. Part 2 ANCA 関連血管炎の基礎と臨床. 診断へのアプローチ. 2. 臓器病変 ②肺. 針谷 正祥、成田 一衛. 須田 隆文 編. ANCA 関連血管炎診療ガイドライン. pp. 115-117, 診断と治療社、東京、2023.

2. 学会発表

・藤井 隆夫、渥美 達也、岡本 奈美、高橋 伸典、田村 直人、中島 敦夫、中島 亜矢子、松野 博明、林悦子、柳田 幸子、吉田 光宏、桑名 正隆、高木 理彰、竹内 勤. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を対象としたメボリズムマブ製造販売後調査の中間集計結果. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2023 年 4 月, 福岡.

・山下 勝智、岩田 慈、田中 克典、松宮 遼、田端佳世子、藤井隆夫. 潰瘍性大腸炎合併高安動脈炎の診断後に自然経過で血管炎が軽快した一例. 第 38 回日本臨床リウマチ学会, 2023 年 11 月、福岡.

・中島 墨、吉田 智成、大久 俊輝、鈴木 智博、児玉華子、野木 真一、津野 宏隆、小宮 明子、河野 肇、松井 利浩. SARS-CoV-2 ワクチン接種後に発症した大動脈炎症候群の 1 例. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2023 年 4 月, 福岡.

・真辺 諄、門場 啓一郎、日和 良介、小路 幹人、白柏 魅怜、辻 英輝、北郡 宏次、秋月 修治、中嶋 蘭、吉藤 元、山本 渉、岡崎 彩奈、松田 翔悟、小谷 卓矢、権 好穂、渡部 龍、橋本 求、森信 暁雄. 顕微鏡的多発血管炎における感染症リスク因子の検討-関西多施設共同研究 REVEAL cohort より-. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2023 年 4 月, 福岡.

・小路 幹人、日和 良介、真辺 諄、門場 啓一郎、白柏 魅怜、辻 英輝、北郡 宏次、秋月 修治、中嶋 蘭、吉藤 元、山本 渉、岡崎 彩奈、松田 翔悟、小谷 卓矢、権 好穂、渡部 龍、橋本 求、森信 暁雄. 関西多施設共同研究 REVEAL cohort を用いた顕微鏡的多発血管炎における診断時の MPO-ANCA 値による臨床的特徴の検討. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2023 年 4 月, 福岡.

・岡崎 彩奈、松田 翔悟、権 好穂、渡部 龍、小路 幹人、真辺 諄、門場 啓一郎、日和 良介、山本 渉、小谷 卓矢、橋本 求、武内 徹. 顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 患者の臨床背景に基づく層別化に関する検討

-関西多施設 REVEAL cohort より-. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2023 年 4 月, 福岡.

・小谷 卓矢、松田 翔悟、岡崎 彩奈、門場 啓一郎、小路 幹人、真辺 諄、権 好穂、山本 渉、日和 良介、渡部 龍、橋本 求、武内 徹. 顕微鏡的多発血管炎の生命予後に関する因子の検討-関西多施設共同研究 REVEAL cohort より-. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2023 年 4 月, 福岡.

・小谷 卓矢、松田 翔悟、岡崎 彩奈、門場 啓一郎、

小路 幹人、真辺 諄、権 好穂、山本 渉、日和 良介、渡部 龍、橋本 求、武内 徹. 顕微鏡的多発血管炎の原疾患死亡に関連する因子の検討-関西多施設共同研究 REVEAL cohort より-. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2023 年 4 月, 福岡.

H. 知的財産権の出願・登録

該当なし