

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 5 年度 第 1 回班会議

プログラム・抄録集

令和 5 年 6 月 23 日 (金)

研究代表者 田村直人
順天堂大学医学部膠原病内科

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5年度 第1回 班会議プログラム

期 日：令和5年6月23日（金）9時30分から

場 所：TKP 新橋カンファレンスセンター

ハイブリッド開催

- | | | |
|-----------------|-------------|-----------------------------|
| 開会の辞 | 9：30－9：35 | 研究代表者 田村直人（順天堂大学） |
| 1. 厚生労働省より基調講演 | 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 |
| 2. 研究分担者・協力者の紹介 | 9：50－10：00 | |
| 3. 研究班全体の活動計画 | 10：00－10：15 | 研究代表者 田村直人（順天堂大学） |
| 4. 分科会活動計画 | | |
| 1) 大型血管炎臨床分科会 | 10：15－10：35 | 分科会長 中岡良和（国立循環器病研究センター） |
| 2) 中・小型血管炎臨床分科会 | 10：35－10：55 | 分科会長 土橋浩章（香川大学） |
| 3) 小児血管炎研究 | 10：55－11：05 | 研究分担者 高橋啓（東邦大学） |
| 4) 臨床病理分科会 | 11：05－11：25 | 分科会長 石津明洋（北海道大学） |
| 5) 国際臨床研究分科会 | 11：25－11：45 | 分科会長 駒形嘉紀（杏林大学） |
| 6) 領域横断分科会 | 11：45－12：05 | 分科会長 藤井隆夫（和歌山県立医科大学） |
| 5. JPVAS 研究 | 12：05－12：15 | 分担者 樋口智昭（東京女子医科大学） |

～ お 昼 休 憩 ～

12 : 15 - 13 : 00

*顧問の先生方、各分科会長の先生方は、ミーティングルーム 130 のお部屋にお弁当をご用意させていただいております。

*12 : 30～小児血管炎研究グループ Web 会議を開催いたします。専用の Zoom URL からご参加ください。

6. AMED エビデンス創出課題の連携推進について

13 : 00 - 13 : 20

AMED 課題 研究代表者 中岡良和 (国立循環器病研究センター)

*発表時間は質疑応答の時間を含みます。時間厳守をお願いいたします。

閉会の辞

13 : 20 - 13 : 25

研究代表者 田村直人 (順天堂大学)

事務局より

【各分科会会議のご案内】

13 : 30 - 14 : 30

中・小型血管炎臨床分科会	カンファレンスルーム 13Y (メイン会場)
大型血管炎臨床分科会	ミーティングルーム 130
臨床病理分科会	ミーティングルーム 13X
国際臨床研究分科会	ミーティングルーム 13W
領域横断分科会	ミーティングルーム 13V

3. 研究班全体の活動計画

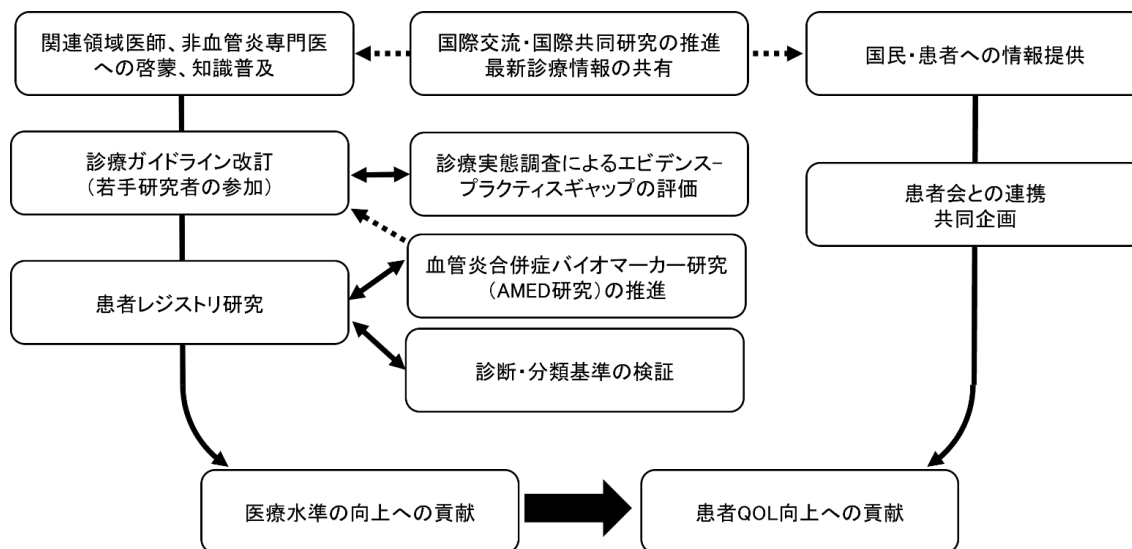
研究代表者：田村直人 順天堂大学医学部膠原病内科 教授

A. 研究目的：2023年度から2025年度の難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班は、これまでの難治性血管炎調査研究班の研究活動を継続、発展させ、難治性血管炎の診療、研究開発における中心的組織として、難病・小児慢性特定疾病対策の推進を図り、難治性血管炎疾患の医療水準や患者のQOL向上に貢献することを目標とする。

B. 方法：患者レジストリ研究であるJPVAS研究を全体として継続する。また、大型血管炎臨床分科会、中小型血管炎臨床分科会、臨床病理分科会、国際臨床研究分科会、領域横断分科会の5分科会ならびに小児血管炎研究会を組織し、それぞれの研究課題を遂行する。研究代表者は全体の研究計画策定とその進捗管理を行う。ガイドラインの作成・改訂による血管炎の医療水準向上、診療に関するエビデンスの構築、各学会や患者会との共同企画等による血管炎知識の共有、国際交流や国際共同研究への参加などをオールジャパン体制で積極的に推進する。また、AMEDエビデンス創出課題について連携をして進めていく予定である。

C. 結果・考察：上記を計画的に行い、各分科会がそれぞれ、あるいは連携して、1)血管炎に関する啓蒙・知識の普及、2)Mindsに基づく血管炎診療ガイドライン（CPG）作成・改訂、3)CPG、診断基準、重症度分類に関する研究継続、4)AMED申請研究課題の連携推進、5)国際的活動の推進、6)JPVAS研究や個人調査票データを用いた解析等の成果が得られ、血管炎研究の中心的存在としての研究班の役割を果たすことが期待される。

D. 結論：上記により、当研究班は難治性血管炎対策に貢献することができると考えられる。



4-1. 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研究所血管生理学部/病院 部長/副院長)
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 (東邦大学医学部内科学講座膠原病学 東邦大学医療センター大森病院 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 (川崎医科大学総合臨床医学 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 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)
	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 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 特任准教授)
	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)
	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)
	酒井 良子 (明治薬科大学公衆衛生・疫学 准教授)
	大西 康博 (岡山大学・学術研究院医歯薬学域・慢性腎不全総合治療学 助教)
	網谷 英介 (東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授)
	石橋 知彦 (国立循環器病研究センター血管生理学部 上級研究員)

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 の改訂作業を進める。また、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ニング後、新たに治療を開始した 129 名を抽出し、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て、論文化を進めている。

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。上記の解析結果を論文化する。

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検討する。

⑤小児血管炎研究グループでは、（1）小児 TAK の CTP (consensus treatment plan) の作成、（2）小児 TAK の TCZ 使用例を含む実態調査を進める。

⑥TAK および GCA の診療実態に関する疫学研究として、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、両疾患の治療内容、血管イベントに影響する因子の解析を進める。

⑦「AMED 難治性疾患実用化研究事業（エビデンス創出）「高安動脈炎における血管合併症バイオマーカーの開発に向けたエビデンス創出研究」（研究代表者・中岡良和）と連携して TAK 患者の便検体を集積することで、TAK 患者の腸内細菌叢における特定菌叢が TAK 関連大動脈瘤イベントと関連するかについて検討を進める。

（倫理面への配慮）

本研究班の疫学調査研究は、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、研究協力に関する同意書を文書で取得する。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 の CPG の改訂作業、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、TAK, GCA の CPG の改訂作業を進める。また、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も進める。TAK, GCA, 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ている。また、GCA の診断基準の妥当性、改訂の必要性に関する検討を進めている。

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して、191 例（TAK70 例、GCA121 例）が登録された。現在 3 年間の追跡調査を進めており、CRF 情報を REDCap にて入力出来るシステムを構築した。現在はそのデータ解析を進めている。難病プラットフォームに登録された TAK, GCA 患者で、Delphi で意見統一して作成した寛解基準と治療目標達成に向けた治療の検証を行う。

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、これまでに 2 報の論文報告をしている。新規発症の GCA と TAK の診断時の所見から 2022ACR/EULAR の GCA 分類基準のバリデーションを行い GCA の診断基準改訂にむけたエビデンスの構築を行う。TAK については、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 例を解析対象として解析して、現在論文投稿準備中である。

③臨床個人調査票解析：TAK とバージャー病の臨床個人調査票（2013-14 年度）データについて解析を進めた結果について、それぞれ現在論文投稿中である。

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：大型血管炎臨床分科会内で調査項目を絞り、研究計画書と CRF を確定して、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で 2021 年 4 月に承認された。大型血管炎臨床分科会の分担者・協力者の施設で倫理申請を進め、現在まで 14 施設で承認されている。また、REDCap を用いて CRF 記入・報告を進めており、現在までに TAK と GCA で合計 130 例の登録がされている。

⑤小児血管炎研究：（1）小児 TAK の CTP (consensus treatment plan) の作成、（2）小児 TAK の TCZ 使用例を含む実態調査を進めていく。

⑥TAK および GCA の診療実態に関するレセプトデータベースを用いた疫学研究：確定病名として一度でも大動脈炎症候群[高安病]または巨細胞性動脈炎が付与され、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、治療内容、血管イベント頻度などを記述疫学的に調査・解析を進める。

⑦AMED 難治性疾患実用化研究事業（エビデンス創出）「高安動脈炎における血管合併症バイオマーカーの開発に向けたエビデンス創出研究」（研究代表者・中岡良和）との連携研究：TAK 患者の便検体を本班に所属する研究分担者、研究協力者にも協力を仰いで集積を進めるために、現在まで倫理申請の準備を進めている。また、検体を基幹施設の国循へと集積して解析施設に出す流れを確立して、今後の研究を円滑に進める準備をしている。

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治療の実態が明らかとなり、頭蓋部に限らず頸部から下肢までの広範囲に血管炎が分布することも明らかとなり、血管炎の病変分布が治療反応性に関わることを報告した。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もあるため、前向きコホート研究によるバリデーションを進める必要がある。前向き登録研究では、TAK 患者よりも GCA 患者の登録数の方が多かった。従来、我が国では TAK 患者数は多くて GCA 患者数は少ないと考えられていたが、本研究の登録状況から、少なくとも 2015 年以降における新規発症 GCA 患者数は新規発症 TAK 患者数と同程度はいることが明らかとなった。本研究の解析を進めることによって、我が国における最新の GCA 患者背景が明らかとなると期待される。

③臨床個人調査票解析：バージャー病の臨個票解析から、日本のバージャー病患者数の減少傾向にあること、患者の高齢化がみられること、喫煙歴のある患者が 8 割を超えることなどの実像が明らかとなった。TAK の臨個票解析から、介護度不良には年齢と女性が寄与することが示唆され、血管手術には免疫抑制薬が抑制的に寄与することが示唆された。

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：本研究の遂行により、TAK 患者と GCA 患者に対する観血的治療（血管内治療や外科的治療）の周術期管理の実態と TAK-GCA 間の差異、遠隔期の手術成績に関するエビデンス創出に繋がることが期待される。

⑦AMED 難治性疾患実用化研究事業（エビデンス創出）「高安動脈炎における血管合併症バイオマーカーの開発に向けたエビデンス創出研究」（研究代表者・中岡良和）との連携研究：本研究を厚労省班と連動して進めることにより、TAK 患者での血管合併症の発生を予知し得るバイオマーカーの確立に繋がることを期待される。

E. 結論

本研究班の活動で、大型血管炎・バージャー病の疫学調査研究を小児から成人まで多角的に進め、診療ガイドライン改訂に有益なエビデンスを集積する。更に、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して、患者 QOL の向上に貢献する。

4-2. 中・小型血管炎分科会

研究分担者：

土橋 浩章	香川大学 医学部 准教授
佐田 憲映	高知大学 医学部 特任教授
坪井 直毅	藤田医科大学 医学部 教授
坂東 政司	自治医科大学 医学部 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
廣村 桂樹	国立大学法人群馬大学 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 特任准教授
原 章規	金沢大学 医薬保健研究域医学系 准教授
佐伯 圭吾	公立大学法人奈良県立医科大学 医学部 教授
川崎 綾	筑波大学 医学医療系 助教
樋口 智昭	東京女子医科大学 医学部 特任講師
安倍 能之	順天堂大学 大学院医学研究科 助教
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：

鮎澤 衛	神奈川工科大学健康医療科学部 教授
板橋 美津世	東京都健康長寿医療センター腎臓内科 透析科 部長
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
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 腎臓リウマチ・膠原病内科 助教
神田 祥一郎	東京大学 医学部小児科 助教
神田 隆	脳神経筋センターよしみず病院 院長
遠山 直志	金沢大学附属病院 特任教授
小寺 雅也	JCHO 中京病院 皮膚科 部長
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
尾内 善広	千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学 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
林 太智	医療法人 NT クエストリウマチ膠原病内科クリニック 理事長・院長
松本 佳則	岡山大学学術研究院医歯薬学域 腎・免疫・内分泌代謝内科学 研究准教授
本田 学	島根大学 医学部 助教
井上 永介	昭和大学 統括研究推進センター 教授
一瀬 邦弘	島根大学 医学部 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	北海道大学病院リウマチ・腎臓内科 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
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 義重	岡山大学病院 新医療研究開発センター 臨床研究部 助教
坂本 晋	東邦大学医療センター大森病院 准教授
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）
三浦 健一郎	東京女子医科大学腎臓小児科 准教授
山村 昌弘	岡山済生会総合病院 診療顧問
山本 伸也	京都大学腎臓内科 助教
水野 正巳	岐阜大学・医学部附属病院 免疫内分泌内科 講師
中屋 来哉	岩手県立中央病院 腎臓・リウマチ科 科長
中沢 大悟	北海道大学病院 リウマチ・腎臓内科 助教
辻本 康	おく内科・在宅クリニック 副院長
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研究科 准教授
小林 正樹	公立昭和病院 脳神経内科（東京女子医大より出向）副部長（医長）
小川 法良	浜松医科大学 免疫リウマチ内科 病院准教授
松本 紘太郎	慶應義塾大学・医学部 助教
齋藤 雅也	秋田大学医学部付属病院 臨床研究支援センター 助教
田中 麻衣子	県立広島病院 部長
川添 麻衣	東邦大学大森病院膠原病科 講師
秋山 光浩	慶應義塾大学医学部・内科学（リウマチ・膠原病） 助教
石川 秀樹	京都府立医科大学・分子標的予防医学 特任教授
倉沢 隆彦	埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 講師
要 伸也	杏林大学・医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授
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 部長
亀田 智広	香川大学医学部血液・免疫・呼吸器内科 助教
岩田 恭宜	金沢大学附属病院 感染制御部、腎臓内科 特任教授
小林 大介	新潟大学医歯学総合病院 腎・膠原病内科 助教

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。AAVの3疾患に関しては、昨年2022改訂ACR/EULAR分類基準が策定された。本分科会の研究目的は、これらの対象疾患における分類基準の検証や臨床調査個人票の解析、臨床試験について、他分科会やAMED班とも協力し、これらの各疾患の診療実態を解明することで、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[22]）にも全面的に協力する。

B. 方法

3年間を通じて、①2022改訂ACR/EULAR分類基準の診断に関する検証、②JPVAS前向きコホート研究の中間解析、③ANCA関連血管炎患者における間質性肺炎の診療実態・診断・治療・予後等に関する検討(AAV-ILD研究)、④診療実態調査研究(臨床調査個人票、RemIRIT研究データベース、C5a受容体阻害薬の使用実態調査)、⑤ANCA関連血管炎の新規バイオマーカー検索、⑥MPA/GPA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(AAV-TCZ試験)への協力などの課題を進める。

①2022改訂ACR/EULAR分類基準の診断に関する検証(佐田、長坂):2022改訂ACR/EULAR分類基準の日本語版を作成する。研究班内のレジストリー(RemIT-JAV・RemIT-JAV-RPGN)における新分類基準の検証。厚生労働省診断基準との比較を含めた検証。検証班を組織し、厚生労働省診断基準の改定の必要性を検討するための方法論を検討していく。

②JPVAS前向きコホート研究の中間解析(佐田、長坂、南木、樋口、安倍):中小型血管炎臨床分科会メンバーを中心に解析すべき項目や解析方法を検討していく。「AAV診療ガイドライン2023」のCQについて解析などを検討する。

③AAV-ILD研究(坂東、坂本):ANCA関連血管炎患者における間質性肺炎の診療実態や診断、治療、予後などに関して症例の集積方法、解析すべき項目、解析方法を検討していく。リツキシマブやアバコパンの間質性肺炎への効果の検討や解決すべき臨床上的重要事項を抽出する。

④診療実態調査研究(佐田、長坂):臨床調査個人票およびRemIRIT研究データベースの2年のデータ解析を継続する。EGPAは実態調査、神経障害に関する研究も検討する。MPA・GPAはAAV-CPG2017発刊によって全国で行われている治療内容が変化したかどうかを解析する。C5a受容体阻害薬の使用実態調査の準備を進めていく。

⑤ANCA関連血管炎の新規バイオマーカー検索(古田、安倍):ANCA関連血管炎に関連する新規バイオマーカーの探索を行い、検証する。

⑥AAV-TCZ試験:AAV-TCZ試験の事務局業務の一部をサポートしていく。

C. 昨年度までの研究結果

昨年度までに報告した結果をもとに分担者を決定し、各課題ごとの取り組みが進んでいる。

①Modern RheumatologyにおいてANCA関連血管炎のACR/EULAR2022分類基準の検証を報告した。

③MPO-ANCA陽性間質性肺炎に関する検討と課題について報告した。

④RemIRIT研究に関して、リツキシマブ投与後6か月間の有効性と安全性についてModern Rheumatologyに報告した。

D. 考察

分類基準の診断に関する検証や各研究の解析などの準備がほぼ順調に進んでいる。各課題について、他の分科会やAMED班などとも連携を取りながら、研究計画に沿った各研究目標の達成を目指す。

E. 結論

本研究の着実な実践を通じて、難治性血管炎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。

4-3. 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	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学講座・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
	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	神奈川工科大学健康医療科学部・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および周辺疾患（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、ANCA 関連血管炎、川崎病）研究を横断的に推し進める。
- B. 研究方法：【小児血管炎研究】1) 小児血管炎疾患について研究状況の情報共有を行う。2) 小児血管炎研究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)小児 TAK のトシリズマブ(TCZ)使用実態を把握する。2) 小児 TAK のCTP(consensus treatment plan)の作成を行う。
【結節性多発動脈炎， PAN】 中・小型血管炎臨床分科会において小児 PAN の実態調査に加わる。
【川崎病， KD】1) KD の発症リスク、重症化リスクに係る遺伝要因を探索する。2) 新型コロナウイルス感染症下での 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の状況を把握する。3) KD 既往患者、家族を対象とした勉強会、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。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 のデータを解析する。
- C. 結果：【小児血管炎研究】小児血管炎研究合同シンポジウムはこれまでに 2 回開催されてきたが、第 3 回を企画する。【TAK】1), 2)ともに日本小児リウマチ学会と連携して新規に研究を開始する。2)については、北米の CARRA(the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance)のメソッドをモデルに本邦の小児リウマチ医を中心としたコンセンサスを取りまとめる予定である。【PAN】中・小型血管炎臨床分科会の中で PAN 全国疫学調査が継続している。【KD】1) 易罹患性の顕著な違いがみられた一卵性双生児の遺伝学的検討、およびステロイドによる強化初期治療を受けた症例の重症化リスクの遺伝要因の解析を進める。2) MIS-C に関する全国調査が日本川崎病学会、日本小児科学会、日本集中治療医学会、日本小児循環器学会、日本川崎病研究センターの協力の下で開始した。3) 2023 年秋に「川崎病勉強会 2023」を開催予定である。【AAV】1) 小児血管炎、MPA/GPA WG に参加・解析を継続する。2) 指定難病・小児慢性特定疾病における MPA、GPA、EGPA のデータを収集中である。
- D. 考察：小児血管炎研究体制は、本年度も継続した活動を計画している。
- E. 結論：臨床分科会で研究を継続すると共に、小児血管炎研究体制として横断的な情報共有を行うために活動する。

4-4. 臨床病理分科会活動計画（令和5年度～7年度）

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） 倉田 厚（東京女子医科大学病理学/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分野/助教） 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） 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） 西端友香（北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学/助教） 益田紗季子（北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学/講師） 武曾恵理（公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院/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. 方法：

1. 血管炎病理診断コンサルテーションシステムの運用

2015年度より運用を開始した血管炎病理診断コンサルテーションシステムは、今年度で8年目を迎える。これまでに、最初期のトライアル症例10例を含めて73症例の依頼を受け付け、分科会構成員を中心としたコンサルタントがエキスパートオピニオンを提供してきた。それらは診療に反映され、依頼症例の中には学会や学術誌等に症例報告されたものも見受けられる。本研究班においても、引き続き運用を行う。

2. 血管炎病理診断のために有用な染色法等の開発と普及・均てん化

- 1) Elastica van Gieson 染色と Elastica Masson 染色の比較, Elastica Masson 染色実施の実態調査
- 2) その他の特殊染色法や免疫染色法の検討
炎症浸潤細胞のプロファイリング, 平滑筋細胞の characterization, 好中球細胞外トラップ染色など
- 3) 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)
- 4) 上気道生検組織指標を用いた OMAAV の鑑別 (WG 座長：宮崎龍彦)
- 5) 人工知能を用いた結節性多発動脈炎と皮膚動脈炎の鑑別 (WG 座長：石津明洋)
- 6) 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)

C. 結果（進捗）：

1. 血管炎病理診断コンサルテーションシステムの運用

2023年1月20日以降、抄録提出時までには7件の依頼があり、未報告であった1件を含めて7件報告済み（1件実施中）。

2. 血管炎病理診断のために有用な染色法等の開発と普及・均てん化

1) Elastica van Gieson 染色と Elastica Masson 染色の比較, Elastica Masson 染色実施の実態調査

2) その他の特殊染色法や免疫染色法の検討

浸潤炎症細胞のプロファイリング, 平滑筋細胞の characterization, 好中球細胞外トラップ染色など

→ 今年度より検討を開始

3) 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)

4) 上気道生検組織指標を用いた OMAAV の鑑別 (WG 座長：宮崎龍彦)

→ 前班より継続中

5) 人工知能を用いた結節性多発動脈炎と皮膚動脈炎の鑑別 (WG 座長：石津明洋)

皮膚筋性動脈に壊死性血管炎をきたす疾患には、結節性多発動脈炎 (PAN) と皮膚動脈炎 (CA) がある。従来、皮膚生検組織所見のみから両者を鑑別することは困難とされてきた。本研究では、人工知能 (AI) が両者を鑑別できるか検討し、鑑別できる場合には、AI が画像のどこに着目したかをすることを目的とした。臨床的に診断が確定している CA の生検画像 93 枚、PAN の生検画像 19 枚を用いた。このうち、CA の画像 85 枚と PAN の画像 17 枚を正解として AI に学習させ、学習に用いたものとは別の CA または PAN の画像を鑑別させた。また、同じテスト画像を経験年数の異なる 26 名の病理医が診断した。テスト画像に対する AI の正解率は 83.5%、AUC は 0.86 であった。同じ画像に対する病理医の正診率は、経験年数によらず平均 42.8% で、AI には及ばなかった。学習済み AI を用いて Grad-CAM 解析を行った。Grad-CAM 解析では、罹患血管そのものよりも、罹患血管周囲の結合組織がヒートマップ表示された。CA と PAN を鑑別するために、罹患血管そのものよりも、罹患血管周囲の結合組織の状態が鑑別根拠になる可能性が示唆された。本研究に参加した 26 名の病理医のうち、22 名を 11 名ずつの 2 群に分け、一方は Grad-CAM 解析の結果を参照した後に、もう一方は Grad-CAM 解析の結果を参照せずに、前回とは異なる画像セットについて、PAN か CA かの判別を行った。Grad-CAM 解析の結果を参照しなかった群では 2 回目の正診率は 1 回目と同等であったのに対し、Grad-CAM 解析の結果を参照した群では、2 回目の正診率が有意に上昇した。AI 技術を利用することにより、病理医の PAN と CA の鑑別力を高めることができた。

6) 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) → 論文作成中

D. 考察（目標）：血管炎病理診断のために有用な染色法等の開発と普及・均てん化について、血管炎病理診断に有益なプロトコル集の作成を目指す。血管炎病理診断コンサルテーションシステムの運用と併せて、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に貢献する。

4-5. 国際臨床研究分科会

研究分担者：		(兼任)
駒形 嘉紀 (分科会長)	杏林大学医学部 教授	中小型
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 教授	領域横断
吉藤 元	京都大学大学院医学研究科 講師	大型
古田 俊介	千葉大学医学部附属病院 特任准教授	中小型

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
田巻 弘道	聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center 医長
木田 節	京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学 病院助教
吉田 尚弘	自治医科大学附属さいたま医療センター耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授
伊藤 吹夕	帝京大学アジア国際感染症制御研究所 助教

A. 研究目的： 国際臨床研究分科会は、今年度の新研究班より横断領域分科会より独立し、国際臨床研究の継続・新規参加検討および新規治療情報の入手を中心に行っていくこととなった。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国際的な知識やガイドラインの啓蒙を班員に行い、国際共同研究や血管炎に関する国際会議への参加支援を行う。

B. 方法：

1. 血管炎国際会議への参画：3年間を通じて血管炎国際会議 (eular, ACR, Vasculitis Clinical Investigators Meeting)に参加し、国際交流、情報収集、国際共同研究への参加検討を積極的に行う。
2. 国際共同研究支援：現行の国際共同研究を継続しつつ、国際共同研究の最新情報を共有し、積極的な参加、支援を検討する。本年度は、① 国際共同研究 VPREG 継続、②AAV-PRO Japanese translation project 検証、③AAV during COVID-19 pandemic 観察研究継続を行っていく。
3. 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して情報収集し、班員に広く共有する。

C. 結果：

1. 前研究班研究代表者針谷正祥先生のご尽力により、2023年4月2023 APLAR-JPVAS Joint International Symposium for Takayasu Arteritis を佐賀において開催し、国内外より多数の高安動脈炎研究者が参加し、活発な議論が行われた。
2. 2023 eular in Milano (2023年6月)に参加し、2024年4月にBarcelonaにおいて行われる第21回 International Vasculitis Workshop にむけての International organizing committee への日本の参加や共同企画の検討を Dr. David Jayne らと協議した。
3. 2023年6月5日、国際共同研究 VPREG International Summit が行われ、日本からも猪原先生・河野先生を中心に班員数名が参加した。

E. 考察： 今後も、血管炎に関する知識普及に努めるとともに、国際共同研究支援も引き続き行う。

4-6. 難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上のための領域横断的研究

(領域横断分科会)

研究分担者：

藤井 隆夫	和歌山県立医科大学附属病院 リウマチ・膠原病科 教授
河野 肇	帝京大学医学部附属病院 内科学講座 リウマチ・膠原病グループ 教授
杉山 斉	川崎医療短期大学 教育部・医療介護福祉学科 教授
坂東 政司	自治医科大学 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 教授
橋本 求	大阪公立大学大学院医学研究科 膠原病内科学 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

- A. **研究目的：** 膠原病内科、腎臓内科、呼吸器内科、小児科、皮膚科など多領域の専門医を分担研究者として活動し、幅広く血管炎診療・研究に携わる医療従事者や患者会と連携する。また本班会議で活動性している臨床病理や基礎研究部門の分担研究者とも情報を共有し、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目的とする。
- B. **方法：** 1) 血管炎関連学会における合同シンポジウムや研究会の開催、2) 市民公開講座の開催および難病情報センターや研究班のWebサイトにおける情報提供（動画配信）のアップデート、3) 患者会との連携、4) ウェブアンケート調査を用いた本邦の2023AAVガイドラインに関する実態調査、さらに来年度以降システムティック・レビュー勉強会によるガイドライン策定の支援、などを行う。また国際臨床分科会と協働し、患者支援の一環となるV-PREGの日本語版の作成やAAV-PROの日本語訳について引き続き支援を行う。
- C. **結果：** 昨年度までにANCA関連血管炎ガイドライン作成パネル会議の実施、患者向け教育動画の配信、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」）、大血管炎（TAK/GCA）診療実態に関するアンケート調査などを行ってきた。大血管炎に関するアンケート調査では、2017年の「血管炎症候群の診療ガイドライン改訂版（JCS2017）」の診療実態やevidence-practice gapを調べたが、TAK患者で眼科的検査を施行していない施設が比較的多い、FDG-PET検査が診断時に多く行われている、また膠原病内科以外ではトシリズマブの使用頻度が少ない、などの結果が得られている。
- D. **考察と結論：** 本分科会では、他の分科会と協力して、非専門医や患者を含め、適切な方法で正確な情報を発信することが重要な役割と考えている。本年5月にANAC関連血管炎診療ガイドライン2023が発刊されたが、今回の改訂ではEGPAに関する推奨も追加された。EGPAでは多発性単神経炎の合併が多いため、本分科会でも脳神経内科との連携が必要と考える。またMPA/GPAにおいてはリツキシマブ使用時のステロイド減量レジメンやアバコパンの記載があり、これらをいかに適切に情報発信していくかを議論していきたい。

5. JPVAS研究

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 病院教授
- 関谷 潔史 国立病院機構相模原病院アレルギー・呼吸器内科 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 岡山大学学術研究院医歯薬学域 CKD・CVD 地域連携包括医療学講座 教授
- 杉原 毅彦 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 准教授
- 中岡 良和 国立循環器病研究センター・研究所血管生理学部/病院 部長/副院長

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、原則中央倫理審査による審査を受けるが、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、1 講座の追加準備中である。令和 5 年 5 月末時点の登録患者は 246 例で、内訳は顕微鏡的多発血管炎 110 例、多発血管炎性肉芽腫症 37 例、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 34 例、高安動脈炎 28 例、巨細胞性動脈炎 37 例と順調に登録数が増えている。

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検体試料が継続的に収集され、血管炎疾患における研究開発が飛躍的に進捗することが期待される。今後は収集したデータの解析や活用についても行っていく。

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

順天堂大学医学部膠原病内科

〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1

TEL : 03-5802-1066（直通） FAX : 03-5800-4893

E-mail : nanchi_support@juntendo.ac.jp