

## V. プログラム・抄録

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 4 年度 第 1 回班会議

プログラム・抄録集

令和 4 年 6 月 24 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 4 年度 第 1 回 班会議 プログラム

期 日：令和 4 年 6 月 24 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 : 33  
研究代表者 針谷正祥（東京女子医科大学）
2. 基調講演 9 : 33～9 : 45  
厚生労働省 健康局難病対策課  
国立保健医療科学院
3. 班全体の活動報告および本年度の活動計画 9 : 45～9 : 55  
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 9 : 55～10 : 15  
分科会長 田村直人（順天堂大学）
  - 4-2. 臨床病理分科会 10 : 15～10 : 35  
分科会長 石津明洋（北海道大学）
  - 4-3. 小児血管炎研究 10 : 35～10 : 50  
研究分担者 高橋 啓（東邦大学）
  - 休憩（10 分）
  - 4-4. 大型血管炎臨床分科会 11 : 00～11 : 25  
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 : 25～11 : 50  
分科会長 要 伸也（杏林大学）
  - 4-6. JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J[22]】 11 : 50～12 : 05  
樋口智昭（東京女子医科大学）
- \* 発表時間は質疑応答の時間（2 分）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 : 05～12 : 12
6. 閉会の辞 12 : 12～12 : 15  
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 12 : 15～13 : 15
- ・ 中・小型血管炎臨床分科会 12 : 15～13 : 00

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

## 血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班の令和4年度の活動計画

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

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。2022年度の血管炎の医療水準・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：設置している4分科会で分科会長を中心に研究活動を進める。研究代表者は全体計画策定、進捗管理を行う。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：2021年度には、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、64施設から合計155例が登録された。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。2021年度には、大型血管炎臨床分科会、中・小型血管炎臨床分科会で診断基準・重症度分類の改訂および難病情報センターホームページのアップデートを実施した。今後、臨床調査個人票改訂を行う予定である。川崎病性巨大冠動脈瘤の新規指定難病申請を行ったが、認められなかった。各分科会での研究進捗状況は分科会長の抄録に記載されている。

D. 結論：今年度が当研究班の最終年度になるため、各分科会の研究課題に区切りとなる成果が得られるように、計画的に研究を推進する。

#### 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	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 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
尾内 善広	千葉大学大学院 医学研究院 公衆衛生学 教授
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
木田 節	京都府立医科大学大学院医学研究科 病院助教
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 Immuno-Rheumatology center 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
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。診療実態を調査するため、医師を対象とした高安動脈炎および巨細胞性動脈炎に関するアンケート調査を実施した。

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高安動脈炎（TAK）あるいは巨細胞性動脈炎（GCA）の診療経験のある循環器内科、膠原病・リウマチ内科、心臓血管外科等の医師を対象に、検査方法、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した。
2. 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。
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を収集する。

## C. 結 果：

1. アンケート調査：2022年2月にアンケート調査を実施した。回答者の診療科は、循環器内科110名、膠原病内科109名、一般内科24名、心臓血管外科30名、外科24名、腎臓内科13名、総合診療科11名、小児科7名であった。診療の参考にしているのはガイドラインとの回答が最も多かった。TAKの検査では、CT検査、血管超音波、心臓超音波の実施率が高く、MRIや眼底検査の平均実施率は50%程度であった。GCAも同様であったが眼底検査の実施率はやや高かった。PET-CT検査の平均実施率はそれぞれ35.4%、31.2%であった。両疾患とも、寛解導入療法、維持療法のいずれにおいてもグルココルチコイド単独治療が最も多く、グルココルチコイド+トシリズマブ併用が次に多かった。
2. 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、医療福祉などに関する教育動画を配信しており、患者への周知を継続する。
3. 国際共同研究支援：ANCA関連血管炎の患者報告アウトカムであるAAV-PROの日本語訳とその検証について実施中である。ARAMIS、V-PREG、AAV-during COVID-19 pandemic観察研究について継続中である。2022年5月に行われたAPLAR Vasculitis Special Interest GroupによるWebinar、case-based discussion of hot topics in vasculitisでdiscussionの対象となった2症例について、当分科会で症例選択ならびにプレゼンテーションビデオ作製を行った。

## D. 考 案

今後も、血管炎に関する知識普及に努めるとともに、詳細にアンケート調査結果を解析して診療実態の把握やガイドライン策定に寄与できるように検討する。さらに、国際共同研究支援も引き続き行う。

## 4-2. 臨床病理分科会活動報告および令和4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/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/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/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）

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. 2022年1月28日以降、抄録提出時までには2件のコンサルテーション依頼があり、その2件と、未報告であった1件について報告（1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  
高安動脈炎と巨細胞性動脈炎（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い。側頭動脈生検で典型的な GCA 病変を有することが確認されている症例で、手術標本あるいは剖検標本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 に相当）の収集を試みたところ、1例の大動脈炎病変の組織像を検討することができた。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。こうした所見は併せて収集した、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 (extracranial GCA; EC-GCA) と考えられる症例 4 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。この大動脈炎の組織学的所見が、高安動脈炎とどのように異なるか、免疫組織化学を用いて解析中である。

## 2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴の解明

ANCA 関連血管炎 (AAV) には GPA の様に上気道の壊死性肉芽腫性病変を形成するものがある。一方で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。そこで、OMAAV の組織学的診断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て解析に取り組んだ。プレリミナリーな解析では、AAV の上気道生検組織の特徴として、1) 筋性動・静脈炎、2) 筋性動・静脈の閉塞、の 2 点が正の相関を示すパラメーターとして、3) 浮腫、4) 好酸球浸潤、5) 形質細胞浸潤が負の相関を示すパラメーターとして挙げられた。次に、これらのパラメーターの妥当性を統計学的に検証するため、研究分担者、研究協力者で全組織像をシェアして評価するにあたり、対象症例を training set と、検出したパラメーターを validate する testing set にほぼ偏り無く分け得た。これらのグループ分けを使って、さらに WG 座長の組織において若手病理医に評価させたところ、データの再現性に問題があることが示唆され、その原因を調べたところ、HE 染色標本のみで弾性線維染色のない症例では評価に偏りが出ることが明らかとなった。そこで、再度弾性線維染色を追加したのち組織像をシェアすべく、現在準備を進めている。

## 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

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 99.7%の確度で両者を鑑別した。現在、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ために、Grad-CAM 解析を実施している。

## 4) FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出

皮膚 IgA 血管炎では血管壁への IgA の沈着を証明する方法として、凍結切片を用いた蛍光抗体直接法が用いられている。ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE)切片において IgA 沈着を証明可能な方法について検討した。その結果、1 次抗体を 24 時間、4°C で反応させ、蛍光抗体間接法を行うことで FFPE 切片でも凍結切片と同程度の陽性像を得ることができた。現在、より良い抗原賦活法について検討中である。

## 3. Expert Perspectives on Pathological Findings in Vasculitis が Modern Rheumatology に採択された (Mod Rheumatol. doi: 10.1093/mr/roac043)

### 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・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 医学部 小児科・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	神奈川工科大学 健康医療科学部・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：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研究状況の情報共有を行う。【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（鮎沢衛会長）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い、2022.1.8 集計を最終とした。19 施設より登録 51 症例、69 妊娠が登録された。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、PSL51 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))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 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。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。本研究結果を 2022 年 6 月欧州リウマチ学会で発表した。論文文化を進める予定である。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】 1)PAN WG において小児 PAN の実態把握、啓発活動を行った。2)PAN 全国疫学調査を行うため、2021 年 12 月に第 1 回会議を行い調査票案、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、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する。3) 小児慢性特定疾患に PAN として登録されている症例を解析しその実態を調査する。

【KD】 1)「川崎病性巨大冠動脈瘤」の指定難病追加への申請努力を継続する。2) 新型コロナウイルス感染症流行下での KD 発生状況調査を継続する。3) MIS-C の情報収集に努め、KD との異同について議論を進める。④2021 年 10 月 29～31 日に第 13 回国際川崎病シンポジウム(IKDS)（会長鮎沢衛、中村好一）が Web 開催され、25 か国、参加者 312 名、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が開催され日・米・加・豪の 4 か国の患者会活動について情報交換がなされた。第 14 回 IKDS は 2024 年夏にバンクーバーで開催予定であり、班員も組織委員として参加することが決定している。⑤2022 年 11 月 19 日「川崎病勉強会 2022 川崎病の病因と発症機構 アップデート」（日本川崎病研究センター主催、本班および川崎病の子供をもつ親の会後援）が開催され、本班班員が参加予定である。

【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) 啓発活動を継続する。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う。

#### 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 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学総合研究科 循環制御内科学 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 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 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 研究所血管生理学部 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)
	酒井 良子 (明治薬科大学 公衆衛生・疫学 准教授)

##### 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 128 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。GCA 患者では新規に LV-GCA (Large vessel GCA) と診断された患者 68 名について、大動脈病変のない患者を鎖骨下動脈病変の有無で分類して予後比較を進めた。

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 年度のバージャー病登録患者 3,220 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、以前の臨床票データとの比較・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の倫理委員会での承認を基幹施設（国立循環器病研究センター）で先ず得て、その後、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、並行して REDCap での CRF 登録システムの構築を進める。後ろ向きに TAK,GCA 患者での心臓血管手術を受けた患者の手術前後の管理、内科治療の状況・予後を調査する。

⑤全国医療機関を対象とし、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。

⑥小児血管炎研究グループでは、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るとともに、小児高安動脈炎のトシリズマブ使用実態を把握する。

⑦「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、TAK と GCA の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 法で意見統一して策定する。

⑧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を関連学会に承認を依頼して厚生労働省へ提出した。また、バージャー病の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）に掲載した。現在の GCA の診断基準の妥当性、改訂の必要性について検討を開始した。

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：新規登録は 2019 年 3 月 31 日に終了となり、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、180 例が最終 Visit まで到達・調査票記載が終了している。そのほか

の症例は調査票収集中で順次解析を行う。また、CRF 情報を REDCap にて入力出来るシステムを構築した。

後ろ向き研究：合計 311 例 (TAK166 例、GCA145 例) が登録された。GCA で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た。更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。また鎖骨下動脈病変、大動脈本幹病変を持たない症例では 88%が治療反応不良であることも明らかとなった(現在論文投稿中)。TAK で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 128 例を解析対象とした解析結果につき、論文投稿準備中である

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分かった。男女別の解析から、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いこと ( $p=0.021$ ) が分かった。女性で介護度が高かった ( $p=0.006$ ) が、コホートにおいて女性患者の方で罹病期間が長いことによると考えられた。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差が見られなかった(現在論文投稿準備中)。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(罹病期間中央値 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(論文投稿準備中)。

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確定して、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に申請し、2021 年 4 月承認され、続いて当分科会・研究者施設でも倫理申請を進め、現在までに 7 施設で承認されている。また、REDCap を用いた CRF 記入・報告システムの構築を完了し、2021 年 9 月から本格的な運用を開始して、現在まで合計 21 例が登録されている。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 2021 年 9 月の the 27th Paediatric Rheumatology European Society (PREs)にて発表して、現在論文投稿準備中である。

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、2022.1.8 の集計を最終とし、倫理委員会承認 19 施設から 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。出産に至った 49 例 66 妊娠の病型分類は IIa 型が最も多いことが示された。同 49 例の TAK の診断年齢は 22 才、同 66 妊娠の出産年齢は 31 才(出産年 1969-2021、罹病期間 9 年(いずれも中央値)であった。解析結果について 2022 年 6 月の欧州リウマチ学会 (EULAR) で発表して、今後は論文化の予定である。

⑦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」班との共同研究として、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して、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して最終案を策定した。TAK の論文は昨年受理されて(Sugihara T, et al. *Mod Rheumatol*. 2021 Nov 27; roab081.)、GCA については現在論文投稿の準備をしながら、最終案の決定にむけて Delphi 法による意見統一を実施中である。

⑧高安動脈炎の診療実態に関する疫学研究：時間依存性 Cox 回帰分析を用いて血管イベントのリスク因子を検討する予定であったが、イベントの定義の妥当性やイベント件数の少なさから、煩雑な多変量解析を実施する意義は低いと考えて、治療内容、血管イベントの頻度を記述疫学的に調査した。その結果を 2022 年 4 月の第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集會にて発表し、現在論文作成準備中である。

#### 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り、血管炎の病変分布が治療反応性に関わることも明らかとなった。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、女性で罹病期間が長いことを考慮して再解析したところ、男性患者は腎障害合併率が高いなど、より重症である可能性が示唆された。女性は発症年齢が若いため、就職スキルを身に付けるべき年齢の頃に入院などでの治療を受けるため、社会参加が困難となる可能性が示唆された。

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。

⑦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：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ジュ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進める事が出来ている。今後も本研究を継続して、わが国の大型血管炎とバジュー病の臨床像、診療・治療の実態を明らかにすることを通じて、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

##### 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 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  
准教授  
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 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

## 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。以下の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システムティックレビューチーム (渡部龍、安東泰希、脇大輔、武藤 智之、大西輝、中林晃彦、西岡典宏、酒井亮太、木田節、樋口智昭、秋山光浩、山田洋輔、大島恵、井上嘉乃各先生) 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調査個人票の改訂：各指定難病 (MPA/GPA, EGPA, PAN, MRA) について、各疾患の厚労省ホームページの記載、重症度分類の改訂などに対処する。
- ③ 臨床調査個人票解析：各疾患の臨個票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：EGPA の診断基準の一部改訂を検討する。MPA・GPA については、DCVAS の報告を受けてわが国における診断基準改訂の必要性を検証する。
- 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：横断分科会と協力し、ANCA 関連血管炎ガイドライン 2017 の評価を行うとともに、血管炎症候群治療の手引き (APS, EGPA, PAN, MRA) の作成と評価・改訂の準備を行う。
- 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、筑波大学分子遺伝疫学研究室にて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。

### C. 昨年度までの研究結果と今年度の計画：

分担者および 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が進んでいる。

- 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+ベリブマブと 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組からなるシステマティックレビュー（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の過程に関して論文化を進めている。

テキスト部分についても、構成を決定し、執筆が進行中である。今後は、各推奨の解説を加えてガイドラインを完成させ、2022年中に関連学会に査読を依頼、パブコメを経て2023年に出版の予定である。

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、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修正依頼があり、取りまとめのうえ提出済みである。AAV3疾患およびPANの重症度分類については客観的基準に基づいて大幅な修正を行った。今後は、臨個票とともに来年度の改正版発表に向けて対応してゆく。

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. 2021）。PAN、MPA/GPAについても解析が終了し、その結果を報告した（Kawazoe M et al. 2022, Nagasaka K, 2021）。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、昨年度に一次アンケート調査を実施した。その結果に基づいて二次調査を実施中であり、今後は、個別の症例データを収集し今年度中に解析を行う。

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のわが国への適用可能性検証し、厚労省の方針も考慮しつつ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、報告準備中である。

⑦ ANCA関連血管炎ガイドライン2017の評価：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関連バリエーションや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：**ガイドライン改訂や指定難病の記載の変更を含め、研究計画がほぼ順調に進行している。引き続き小児班、他の分科会、AMED班、患者会や関連団体とも連携を図りつつ、最終年度には各研究目標を達成できるよう進めて行く。

**E. 結論：**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。

#### 4-6. 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・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適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 4 年 5 月末時点の登録患者は 155 例で、内訳は顕微鏡的多発血管炎 65 例、多発血管炎性肉芽腫症 19 例、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 25 例、高安動脈炎 17 例、巨細胞性動脈炎 29 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、追加で 48 検体を提出予定である。

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](mailto: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 4 年度 第 2 回班会議

プログラム・抄録集

令和 5 年 1 月 20 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 4 年度 第 2 回 班会議 プログラム

期 日：令和 5 年 1 月 20 日（金）9 時 30 分から

ハイブリッド会議

### 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 : 10  
研究代表者 針谷正祥（東京女子医科大学）
4. JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J[22]】 10 : 10 ~ 10 : 25  
分担者 樋口智昭（東京女子医科大学）
5. 分科会の活動報告
  - 5-1. 大型血管炎臨床分科会
    - 1) 大型血管炎臨床分科会の今年度の活動結果と 3 年間全体の Overview 10 : 25 ~ 10 : 37  
分科会長 中岡良和（国立循環器病研究センター）
    - 2) 大型血管炎の寛解基準策定、GCA 後ろ向きコホートの成果・概括 10 : 37 ~ 10 : 43  
分担者 杉原毅彦（聖マリアンナ医科大学）
    - 3) 高安動脈炎後ろ向きコホート、大型血管炎前向きコホートの成果・概括 10 : 43 ~ 10 : 49  
分担者 内田治仁（岡山大学）
    - 4) 高安動脈炎・臨個票解析の成果・概括 10 : 49 ~ 10 : 55  
分担者 吉藤 元（京都大学）
    - 5) バージャー病・臨個票解析の成果・概括 10 : 55 ~ 11 : 01  
分担者 渡部芳子（川崎医科大学）
  - 質疑応答 11 : 01 ~ 11 : 05

## 5-2. 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  
11:05～11:14  
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  
11:14～11:21  
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  
11:21～11:28  
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  
11:28～11:35  
分担者 高橋 啓 (東邦大学)

## 5-3. 小児血管炎研究

- 1) 概要、AAV、PAN  
11:35～11:41  
分担者 高橋 啓 (東邦大学)
- 2) 高安動脈炎  
11:41～11:47  
協力者 宮前多佳子 (東京女子医科大学)
- 3) 川崎病  
11:47～11:53  
協力者 尾内善広 (千葉大学)
- 質疑応答  
11:53～11:55

事務局からの連絡とお願い

11:55～12:00

休憩(12:00-12:40)

顧問の先生方、分科会長の先生方は、604のお部屋にお弁当をご用意させていただいております。

## 5-4. 中小型血管炎臨床分科会

- 1) 中小型血管炎臨床分科会活動の総括と AAV-CPG2023 の概要  
12:40～12:55  
分科会長 要 伸也 (杏林大学)
- 2) ACR・EULAR 新分類基準と厚労省基準の比較  
12:55～13:03  
分担者 佐田憲映 (高知大学)
- 3) MPA/GPA の臨個票解析結果/(RemIRIT)  
13:03～13:10  
分担者 長坂憲治 (東京医科歯科大学)
- 4) PAN 臨個票解析結果/全国疫学調査  
13:10～13:20  
分担者 南木敏宏 (東邦大学)

## 5-5. 領域横断分科会

- 1) 概要・総括  
13:20～13:26  
分科会長 田村直人 (順天堂大学)
- 2) MPA/GPA および TAK/GCA の医師アンケート調査  
13:26～13:34  
分担者 藤井隆夫 (和歌山県立医科大学)



3) 国際関連

13:34~13:42  
分担者 猪原登志子 (京都府立医科大学)

4) 新たな検査・薬剤

13:42~13:50  
分担者 駒形嘉紀 (杏林大学)

\*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。

6. 閉会の辞

13:50~14:00  
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 (604 号室) 14:10~15:00
- ・ 領域横断分科会 (605 号室) 14:10~14:40
- ・ 大型血管炎臨床分科会 (607 号室) 14:10~15:00
- ・ 中・小型血管炎臨床分科会 (601 号室) 14:10~15:00

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

### 3. 血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班の令和 4 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内科学講座膠原病リウマチ内科学分野 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。2022 年度の血管炎の医療水準・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：設置している 4 分科会で分科会長を中心に研究活動を進める。研究代表者は全体計画策定、進捗管理を行う。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：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、64 施設から合計 206 例が登録された。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。ガイドライン改訂としては、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 2023 が最終段階にある。また、各血管炎疾患の臨床個人調査票の改訂を厚生労働省と連絡をとりつつ進めてきた。各分科会での研究進捗状況は分科会長の抄録に記載されている。
- D. 結論：3 年間の研究活動により、各血管炎疾患に関する研究、ガイドラインの作成・発表、診断基準・重症度分類の整備、血管炎疾患の診療環境の整備を進め、難治性血管炎疾患の医療水準の向上および患者の QOL 向上に寄与することができた。

#### 4. 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 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適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へ送付し、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、研究事務局へ送付する。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た。令和 4 年 12 月末時点の登録患者は 206 例で、内訳は顕微鏡的多発血管炎 91 例、多発血管炎性肉芽腫症 27 例、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 30 例、高安動脈炎 24 例、巨細胞性動脈炎 34 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 96 検体を提供し、全ゲノム解析が行われた。

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。

## 5-1-1. 大型血管炎臨床分科会の今年度の活動結果と3年間全体の Overview

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 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学総合研究科 循環制御内科学 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 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 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 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 研究所血管生理学部 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)
	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 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、診断・治療法は未だ十分に確立されていない。本研究は、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を目的とする。

### B. 研究方法

①TAK, GCA, バージャー病の CPG、診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂の準備を進める。

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、論文化をする。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て、GCA と TAK における治療の実態

を検討した。

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）、及び2013年度のバージャー病登録患者3,220人を解析した。

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の倫理委員会での承認を基幹施設（国立循環器病研究センター）で得て、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て、並行してREDCapでのCRF登録システムの構築をした。その上で後ろ向きにTAKとGCAで心臓血管手術を受けた患者の手術前後の管理、内科治療の状況・予後を調査を進めている。

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いて調査した。選定した医療機関での一次調査（患者数）を経てTAKとGCAの患者を登録して、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）を実施した。

⑥小児血管炎研究グループでは、高安動脈炎女性患者と妊娠・出産について、大型血管炎コホート研究対象施設を中心に19施設より51症例、69妊娠の登録を得て解析を進めて、小児高安動脈炎のトシリズマブ使用実態についても把握を進めた。

⑦「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、TAKとGCAの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法で意見統一して策定した。

⑧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した。

（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いて、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って、研究協力に関して同意書を文書で取得した。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した。

## C. 研究結果

①TAK, GCA, バージャー病の CPG、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。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た。また、バージャー病の診断基準の修正案については、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）に掲載した。現在、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：新規登録は2019年3月31日に終了となり、最終的に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いる。また、CRF情報をREDCapにて入力出来るシステムを構築した。

後ろ向き研究：合計311例（TAK166例、GCA145例）が登録された。GCAで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た（Sugihara et al. *Arthritis Res Ther.* 2020 Apr 7;22(1):72）。更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。また鎖骨下動脈病変、大動脈本幹病変を持たない症例では 88%が治療反応不良であることも明らかにして論文報告した(Sugihara et al. *Mod Rheumatol*. 2022 Oct 11:roac122)。TAK で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 128 例を解析対象として解析を進めて、現在論文投稿準備中である。

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分かった。男女別の解析から、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いこと (p=0.021) が分かった。女性で介護度が高かった (p=0.006) が、コホートにおいて女性患者の方で罹病期間が長いことによると考えられた (現在論文投稿中)。

バージャー病では以前の診断基準で新規登録された患者について 2013-2014 年度の臨個票 (新規登録症例) の解析から、日本でのバージャー病の患者数と診断の実態を論文報告した (Watanabe et al. *Circ J*. 2020;84(10):1786-1796)。さらにバージャー病の解析を進めて、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、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 (現在論文投稿中)。

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確定して、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に申請して 2021 年 4 月承認された。続いて当分科会・研究者施設でも倫理申請を進めて、11 施設で承認されている。また、REDCap を用いた CRF 記入・報告システムの構築を完了して 2021 年 9 月から運用を始め、現在まで TAK68 例、GCA4 例が登録されている。

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：1 次調査および 2 次調査のデータ集計が完了して、現在論文投稿・改訂中 (*Mod Rheumatol*) である。TAK 患者数は 5320 名、GCA 患者数は 3200 名と推計された。TAK で 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の施行がなされているにもかかわらず、寛解達成後の再燃率が成人発症に比較して有意に高く、疾患活動性が高いことが示唆された。

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 19 施設より 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。出産に至った 49 例 66 妊娠の病型分類は IIa 型が最も多いことが示された。同 49 例の TAK の診断年齢は 22 才、同 66 妊娠の出産年齢は 31 才 (出産年 1969-2021、罹病期間 9 年 (いずれも中央値) であった。本解析結果については、2022 年 6 月の欧州リウマチ学会で発表し、論文投稿準備中である。また、小児高安動脈炎のトシリズマブ使用実態をまとめ、トシリズマブ使用症例集の原稿をほぼ収集して、出版準備中である。

⑦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」班との共同研究として、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 回行って案を作成した。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して、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して最終案を策定して、論文報告した(Sugihara T, et al. *Mod Rheumatol*. 2021 Nov 27: roab081.)。また、GCA についても現在論文投稿準備中である。

⑧高安動脈炎の診療実態に関する疫学研究：時間依存性 Cox 回帰分析を用いて血管イベントのリスク因子を検討する予定であったが、イベントの定義の妥当性やイベント件数の少なさから、煩雑な多変量解析を実施する意義は低いと考えて、治療内容、血管イベントの頻度を記述疫学的に調査して、現在論文投稿準備中である。

#### 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り、血管炎の病変分布が治療反応性と関わることも明らかとなった。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、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今後進める必要があると考えられる。

③臨床個人調査票解析：TAK 臨個票解析では、女性で罹病期間が長いことを考慮して再解析したところ、男性患者は腎障害合併率が高いなど、より重症である可能性が示唆された。バージャー病臨個票解析からは、日本のバージャー病患者数が減少傾向にあること、疫学的な実像として高齢化が見られること、喫煙歴を有する患者が8割を超えることなどが示された。

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）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ことが期待される。

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、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例に比べて高いことが示唆され、若年発症 TAK の治療方針の決定においては十分に留意する必要がある。

⑦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：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検証する予定である。

#### E. 結論

本研究班の活動によって、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広範囲・多角的に進めて、診療ガイドライン改定に有益なエビデンス集積を進められている。今後もこの様な研究を継続して、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して、患者 QOL の向上に貢献していきたい。

## 5-1-2. 大型血管炎の寛解基準策定、GCA 後ろ向きコホートの成果・概括

研究分担者氏名：杉原毅彦<sup>1</sup>、吉藤元<sup>2</sup>、内田治仁<sup>3</sup>、中岡良和<sup>4</sup>

所属施設及び職名：

<sup>1</sup>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

<sup>2</sup>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

<sup>3</sup>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

<sup>4</sup>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：大型血管炎の高安動脈炎(TAK)と巨細胞性動脈炎(GCA)は、画像診断技術が向上し、新たに分子標的薬が承認された。患者のQOLや生命予後を改善するためには、寛解を達成、維持し、副腎皮質ステロイド療法への依存度を減らした治療を日常診療で実践できるようになることが期待される。一方で、大型血管炎の寛解基準は欧米においても確立されていないため、治療目標が明確でなく、治療体系が十分に確立されておらず、特に大動脈病変を合併した巨細胞性動脈炎の治療実態は不明であった。また、近年の画像診断の進歩により、巨細胞性動脈炎に大動脈分枝や大動脈本幹の病変を高頻度に認めることが明らかとなり、約30年ぶりに欧米のGCAの分類基準改訂が検討され、2022年11月に論文化された。本邦の厚生労働省のGCA診断基準は1990年の分類基準が採用されており、本邦においても今後の改訂が望まれる。本課題の目的は1. 本邦のGCAの診療・治療の実態を明らかにすること、2. TAKとGCAの寛解基準の確立と治療目標の設定、治療目標達成に向けた治療戦略(Treat-to-target)の確立、3. 新たな診断基準の検討である。

B. 方法：難治性疾患等政策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班 (JPVAS: Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis)で、GCAとTAKの全国規模の多施設後ろ向きコホート研究と前向き研究を遂行している。本課題ではJPVAS後ろ向きコホートで収集された臨床情報から、本邦のGCA患者に対する治療の実態を評価した。また、大型血管炎研究班でDelphi4ラウンドと対面会議4回を行い平均スコア4以上の項目を選択し、あけぼの会から3人の患者代表に参加いただき患者視点からの意見も含めて、寛解基準、治療目標、T2T治療アルゴリズムを検討した。GCAの新分類基準を考慮しながらGCAワーキンググループ内で診断基準の改訂について検討を開始した。

C. 結果：2007-2014年にGCAと診断され、新たに副腎皮質ステロイド療法を開始した初発患者GCA 139名を対象とし検討し、頭痛、顎跛行、視力障害、不可逆な視力低下、リウマチ性多発筋痛症(PMR)の頻度は、欧米からの報告と同様で、画像所見で大動脈病変は50%程度に認めた。寛解基準とダメージ、再燃の定義を定めて、24週以上観察できた119名を対象に評価し、1年後に41名の治療反応不良群(寛解未達成あるいは再燃)が同定され、その関連因子をコックス比例ハザードモデルによる多変量解析で解析すると、大動脈病変を有すると治療反応性不良となることを示され、論文として報告した(Arthritis Res Ther.

2020;22(1):72)。大動脈病変を有するGCAを罹患血管の分布により3群(Group 1: 大動脈病変なし、鎖骨下動脈病変ありのLV-GCA); Group 2: 大動脈病変ありのLV-GCA; Group 3: 大動脈病変なし、鎖骨下動脈病変なしLV-GCA)にわけて治療反応性を比較したところ、Group 1よりGroup 2、Group 2よりGroup 3の治療反応



性が不良であることが明らかになった (Mod Rheumatol., On line ahead of print)。今回の解析結果から、LV-GCA の罹患血管分布を考慮して治療戦略を検討する必要性が示唆され、論文として報告した。

TAK と GCA の寛解基準の確立、治療初期の治療目標、1年後の治療目標、目標達成にむけた治療アルゴリズムの暫定案を作成し、TAK については論文として公開した (Mod Rheumatol. 2022;32(5):930-7)。GCA についても今年度追加の Delphi を行い、最終案をまとめ、論文を投稿中である。

GCA の新分類基準については昨年の米国リウマチ学会で公表され、本邦の診断基準の改訂について検討を開始した。GCA 新分類基準では PET-CT による大動脈病変の評価が必要となるが、本邦では PET-CT を診断目的で検査することは保険未承認であるため、GCA 新分類基準との乖離を最小限とすることを考慮しながら、本邦の TAK の厚生労働省診断基準を参考に、本邦にあわせた診断基準改訂を行う方針を確認した。本邦の GCA/TAK の後ろ向きコホートで、現在の厚労省診断基準 (1990 年 ACR 分類基準) を 139 名中 108 名 (77.7%) が満たした。本邦の保険診療を考慮して PET-CT 以外の画像診断も使用可能として GCA 新分類基準を評価すると、139 名中 114 名 (82%) が新分類基準を満たし、感度が増加することを確認した。頭蓋動脈病変を有する GCA108 名と頭蓋動脈病変を有さない GCA31 名での GCA 新分類基準の感度は 93.5%、41.9%、1990ACR 分類基準は 97.2%、9.7%であった。今後 TAK のコホートを使用して特異度を評価するとともに、GCA と TAK の識別が良好な組み合わせを本邦のコホートデータで検討し、感度特異度の高い診断基準の作成を目指す。

D. 考察：本邦の GCA の臨床像が明らかになった。頭蓋動脈領域、大動脈領域における罹患動脈病変のパターンによって副腎皮質ステロイド治療を行ったときの治療反応性が異なることを考慮して、今後の GCA の治療戦略を検討する必要があると考えられた。今回提案した大型血管炎の寛解基準と治療目標、治療アルゴリズムを実施することで、本邦の大型血管炎治療が標準化され、副腎皮質ステロイドの毒性が軽減され、患者の予後が改善することが期待される。現在検討中の診断基準を確立すれば、頭蓋動脈領域の病変を有する GCA の早期診断、大動脈病変を合併した GCA の適切な診断が可能となることが期待される。

#### E. 結論

本邦の今後の診療ガイドラインの改定時に有用なエビデンスを創出することができた。

### 5-1-3. 高安動脈炎後ろ向きコホート、大型血管炎前向きコホートの成果・概括

研究分担者氏名： 内田治仁

(所属施設及び職名) 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

#### A. 研究目的:

大型血管炎のひとつである高安動脈炎(TAK)は、世界の中でも本邦で患者数は多いとされるが、本邦での診断の実態、患者の臨床的特徴や治療反応性などに関する報告は少ない。本研究の目的は、本邦における大型血管炎患者の診断・臨床的特徴や治療の実態について解明することである。

#### B. 方法:

本邦における高安動脈炎患者の臨床像の実態について把握するために、難治性血管炎調査研究班を構成する研究者が所属する施設において、後ろ向き登録研究と前向き観察研究とを行った。

後ろ向き研究では、対象を10歳以上、2007年4月から2014年4月末までに新規に新規TAK患者および再発例を対象とし、新規あるいは追加治療開始から3年間の臨床情報を収集した。

前向き研究では難治性血管炎調査研究班を構成する研究者が所属する施設において2015年3月から2019年3月の間に新規にTAKおよび巨細胞性動脈炎(GCA)いずれかの大型血管炎であると臨床的に診断された患者を登録し、3年間の追跡調査を行った。

#### C. 結果:

後ろ向き研究は、全26施設から合計185名の患者が登録された。登録された患者のうち新規発症で治療を開始した135名中、臨床情報が不足した症例を除外し、129名を解析した。平均発症年齢は35才で、40歳以下が90例(70%)であったが40歳より大きい年齢でも新規にTAKと診断された患者は少なくなかった。女性が108例(84%)であり、診断時症状としては、発熱が42例(33%)、全身倦怠感や易疲労性などの全身症状が86例(67%)に認められた。頭頸部症状が30例(23%)、大動脈関連症状が105例(81%)、潰瘍性大腸炎が7例(5%)に認められた。

画像検査(造影CT、造影MRI、頸動脈エコー、FDG-PET(またはPET-CT))で14動脈領域別に評価したところ、左頸動脈(88例)、右頸動脈(81例)、左鎖骨下動脈(80例)、大動脈弓(74例)、下行大動脈(68例)、上行大動脈(63例)、腹部大動脈(57例)、腕頭動脈(48例)、右鎖骨下動脈(45例)、腎動脈(23例)、左腋窩動脈(16例)、肺動脈(15例)、椎骨動脈(14例)、右腋窩動脈(9例)の順に画像異常が認められた。画像異常としては、壁肥厚が120例(93%)、血管狭窄が77例(77%)、動脈瘤が10例(8%)に認められた。PET検査は53例に施行されたが50例(94%)で陽性所見であった。病型分類では、I型20例、IIa型21例、IIb型26例、III型1例、IV型3例、V型58例、であった。心エコーを施行された114例のうち大動脈弁閉鎖不全症が34例(30%)に認められた。登録時血液検査では、CRP上昇(6.1mg/dL)、血沈亢進(76mm/h)が認められた。HLA-B52は回答60例中38例が陽性(63%)、HLA-B67は回答50例中3例(6%)が陽性であった。

初期治療について、プレドニン平均投与量は35.8mg/day(0.68mg/kg/day)、メチルプレドニゾン大量療法は11例に施行された。治療開始24週後、52週後、104週後の平均プレドニン投与量は13.5mg/day(0.26mg/kg/day)、10.6mg/day(0.20mg/kg/day)、8.3mg/day(0.16mg/kg/day)であった。観察期間中に免疫抑制剤あるいは生物学的製剤を投与された症例は81例(MTX57例、AZA26例、TAC12例、CyA5例、CPA4例、MMF2例、IFX14例、TCZ12例)であった。

寛解においては、治療開始 52 週までに 107 例、104 週までに 119 例が 1 度は寛解に到達していた。寛解到達までに要する時間については、発症年齢は関係ないことが明らかになった。HLA-B52 陽性患者は陰性患者と比べて寛解到達までの時間を有意に要した ( $P=0.0362$ )。経過中 48 例 (40%) が後遺症ありと判断された。経過中 MDS による死亡 1 例、肺癌発症 1 例であった。Bentall 術施行は 1 例、圧迫骨折 1 例、非致死性脳梗塞発症 2 例、ニューモシスチス肺炎 2 例、ヘルペス感染症 2 例だった。

前向き研究は 30 施設から TAK70 例、GCA121 例、合計 191 例が登録された。登録時患者背景は平均年齢  $59.7 \pm 21.8$  歳、男性 59 例 (30.9%)、虚血性心疾患 9 例 (4.8%)、脳血管障害 15 例 (8.0%)、CRP  $7.34 \pm 5.83$  mg/dl、ESR  $81.3 \pm 35.1$  mm/時であり、TAK では若年だったが ( $36.4 \pm 18.1$  vs  $73.1 \pm 8.2$ ,  $p < 0.01$ )、男女比に有意差はなかった。リウマチ性多発筋痛症は GCA の 43 例 (35.5%)、潰瘍性大腸炎は TAK の 11 例 (15.7%) にみられた。GCA では 1990 年の ACR 分類を 95 例 (79%) が満たしていたが、TAK で ACR 分類を満たすのは 41 例 (59%) であった ( $p < 0.01$ )。側頭動脈痛や視野障害などの頭蓋領域動脈病変は GCA に多く ( $22.9\%$  vs  $47.1\%$ ,  $p < 0.01$ )、大動脈分枝病変は TAK に多かった ( $84.3\%$  vs  $36.4\%$ ,  $p < 0.01$ )。画像評価は造影 CT ないし MRI にて 94.8%、PET-CT にて 56.0% が行われ、GCA・TAK いずれも同程度だった。心エコーは TAK で多く行われた ( $94.3\%$  vs  $84.3\%$ ,  $p = 0.03$ )。TAK では上行大動脈～大動脈弓およびその分岐部に病変が有意に多く見られ、TAK において沼野分類 IIa が多くみられた。大動脈弁閉鎖不全症は TAK と GCA に差が見られなかった ( $38.7\%$  vs  $31.8\%$ ,  $p = 0.36$ )。HLA 検査は 45.6% が行われ、うち B52 陽性は TAK で有意に多かった ( $56.3\%$  vs  $25.6\%$ ,  $p < 0.01$ )。

平均観察期間は  $2.7 \pm 0.8$  年であり、TAK 2 例、GCA 3 例で 156 週までに死亡した。死因は虚血性心疾患 1 例、脳梗塞 1 例、悪性腫瘍 1 例、不明 2 例だった。寛解導入療法としてステロイドが TAK 91.4%、GCA 96.7% で投与された (PSL 換算で TAK  $0.78 \pm 0.22$  mg/kg/日、GCA  $0.74 \pm 0.22$  mg/kg/日)。メトトレキサート、トシリズマブ使用率はいずれも同程度であった。

D. 考 察: 後ろ向き研究では本邦の TAK 患者の臨床像が明らかになった。TAK 患者は必ずしも若年者だけではなく比較的高齢者にも少なからず存在すること、臨床像は極めて多彩、治療も免疫抑制剤や生物学的製剤など多様であることが明らかとなった。先日当分科会の杉原先生を中心に T2T での TAK 寛解基準を提案したことから、現在この T2T の基準をもとに後ろ向き患者データを追加で再評価し、結果をまとめて論文投稿の準備を進めている。前向き研究では比較的最近の TAK および GCA 患者の臨床像が明らかとなった。TAK については後ろ向き研究と類似した患者背景となっている。2022 年 3 月で観察を終了、その後全患者の臨床情報を回収し、現在川崎医科大渡部芳子先生、岡山大学大西康博先生らとともにデータ固定をすすめている。抄録作成時点で 72 例確認した。データ固定が終わり次第速やかにデータ解析を進めていく予定である。

E. 結 論: 後ろ向きコホート研究から、本邦における TAK の臨床像が明らかになった。前向きコホート研究で TAK と GCA それぞれの臨床像およびその差異を明らかにし、今後の本邦の大型血管炎患者の診療に役立つエビデンスを創出していきたい。

#### 5-1-4. 高安動脈炎の臨個票解析

研究分担者氏名：吉藤 元

京都大学大学院医学研究科 内科学講座臨床免疫学 講師

- A. 研究目的：高安動脈炎（TAK）では大型動脈が変形し、身体活動の制限につながる。いくつかの研究で、TAK患者の疾患期間とさまざまな臓器への損傷との関連が報告されている。今回我々は、2013年度の新規・継続登録患者数2,795例という規模が大きいデータを解析し、症状、治療法、臓器障害、QOLを病期別、性別別に層別化して分析した。
- B. 方法：厚生労働省の臨床個人調査票から、2013年度に新規登録された211人の患者と、前年に最初に登録された2013年度に継続的に登録された2584人の患者を含む2795人のTAK患者を調査した。すべての患者は、日本のTAKの診断基準（2008年）を満たした。TAKの各患者のCRFには、基本プロフィール、介護レベル、社会的状況、症状、ダメージ、身体所見、検査所見、画像所見、および治療が含まれていた。ダメージは、脳虚血、視覚障害、失明、大動脈弁逆流（AR）、大動脈瘤、大動脈解離、虚血性心疾患、腎動脈狭窄（RAS）、腎機能障害と定義した。
- C. 結果：データのクリーニング後、2795人の患者のうち2013人（76人の新規登録患者と1937人の継続登録患者）が残った。男女比は9対1であった。TAK発症時の平均（ $\pm$  SD）年齢は $31.4 \pm 13.3$ 歳（範囲、0～60歳）だったが、女性（ $31.2 \pm 13.1$ 歳）の方が男性（ $33.1 \pm 14.9$ 歳）よりも若い傾向があった。平均疾患期間は $20.3 \pm 13.3$ 年（範囲、0～70年）であつが、男性（ $14.1 \pm 10.7$ 年）の患者よりも女性（ $21.0 \pm 13.4$ 年）の方が有意に長かった。患者は、疾患の期間に基づいて新規（ $n = 76$ ）、初期（ $n = 273$ ）、後期（ $n = 766$ ）、および非常に後期（ $n = 898$ ）の4つのグループに層別化された。疾患期間が長いほど、AR、脳虚血、視覚障害、失明、大動脈瘤、虚血性心疾患、および腎機能障害の有病率も高くなった。大動脈弁閉鎖不全症（AR）の有病率は、男性患者よりも女性の方が有意に高かった。対照的に、腎動脈狭窄症（RAS）の有病率と、免疫抑制剤、抗凝固剤、血管内治療を受けている患者の割合は、男性患者で有意に高かった。TAKの女性患者の就業率は日本の一般女性人口よりも低かったが、男性TAK患者の就業率は日本の一般男性人口の就業率と変わらなかった。
- D. 考察：女性患者のARおよび上肢病変の割合が高く、男性患者のRASの割合が高いことは、以前の調査結果および他の報告と一致していた。QOLの指標であるShort Form (SF)-36のスコアが有意に低い（悪い）ことが報告されており、健康な被験者よりもTAK患者で健康評価アンケート（HAQ）のスコアが有意に高い。今回の研究では、病気の期間が長いほど、介護レベルの高さと関連していた。おそらく臓器損傷の蓄積のために、女性患者の介護レベルが悪いと考えられた。
- E. 結論：この研究では、2013年のTAK患者の臓器損傷とQOLを疾患期間と性別で層別化して分析しました。病気の期間が長いほど、臓器損傷の割合が高くなり、より高い看護レベルを必要とする患者の割合が高かった。男性患者はより強い治療を受けており、女性患者は雇用率が低かった。

## 5-1-5. バージャー病・臨個票解析に関する研究

研究分担者氏名： 渡部 芳子  
川崎医科大学医学部 講師

### A. 研究目的

本研究の目的は、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、わが国での本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、および診療ガイドライン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. 方法

2013～2014 年度臨床調査個人票を用いて、患者の臨床像の解析を行った。はじめに、2013～2014 年度の新規受給者 89 名について解析し、あわせてバージャー病の有病者数および有病率とその年次推移を推定した。次いで 2013 年度の全受給者 3,220 名について解析した。

### C. 結果

#### 【新規受給者の解析およびバージャー病の有病者数・有病率とその年次推移の推定】

バージャー病の受給者数および推定有病率は、2000 年 10,089 人、7.95/10 万人から 2010 年 7,147 人、5.58/10 万人に漸減し、以後 2014 年 7,043 人、5.54/10 万人まで横這いであった。末梢動脈疾患のうちにバージャー病が占める割合は、2008 年 7,789/108,900 人 (7.15%)、2014 年 7,043/115,100 人 (6.12%) で漸減した。新規受給者の登録時年齢は 35-39 歳が最多で、推定発病年齢は 50 歳以上が 29% だった。喫煙歴が明らかでない者が 8%、高血圧、高脂血症、糖尿病を有した者が 13% みられた。94% の患者が指趾の冷感・しびれ感・色調変化を、76% が指趾の安静時疼痛を、45% が指趾潰瘍・壊死・を、7% が遠隔性静脈炎を有した。上肢のみの罹患が 31%、下腿動脈だけの罹患が 45% みられた。重症度分類では、潰瘍や壊死を有さず保存的治療のみで日常生活の許容範囲にあったもの (1 度と 2 度) は 39 例 (44%)、重症 (3 度以上) が 50 例 (56%) で、小切断の既往者が 3 例 (3%) あった。汎用される塩野谷の診断基準を満たした患者は 13%。Mills の基準は 37%、Olin の基準は 39% であった。本結果についての論文は、Circulation Journal (vol. 84) に掲載された。

#### 【全受給者の解析】

3,220 人分のうち新規受給者は 80 人 (2.5%)、更新患者は 3,140 人だった。年齢分布は 60 歳代が最も多く、80 歳以上が 306 人 (9.5%) を占めた。喫煙歴を有した者は 2,715 例 (84%) で、登録時も 200 例 (8%) が喫煙を継続していた。初診時には冷感・しびれ感・色調変化は 93%、間歇性跛行は 66%、趾の安静時痛は 66%、潰瘍は 40%、壊死は 22%、静脈炎は 17% の患者が有した。更新患者の最終更新時でも、四肢の感・しびれ感・色調変化は 83% の患者で、間歇性跛行は 50% の患者で残存していた。肢切断を 546 例 (17%) が経験し、半数以上の切断が発症から 3 年以内に行われた (最長 48 年)。喫煙歴がある患者は初回登録時に重症度が重く、切断を経験した割合が高かった (18% vs 13%)。社会生活では、20～59 歳の 15% 近くが就労・就学以外 (家事労働、在宅療養、入院、入所など) の状態であった。切断患者では、切断患者よりも就労割合が低かった (38% vs 53%)。20 歳代と 30 歳代でも糖尿病や高血圧など動脈硬化関連の合併症を有した。

## 【診断基準と重症度分類】

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、厚生労働省に提出した。また、循環器病の診断と治療に関するガイドライン末梢動脈疾患ガイドライン(日本循環器学会/日本血管外科学会合同ガイドライン)(2022年改訂版)にて、バージャー病の診断について情報を発信した。

## D. 考 察

臨床個人調査票の解析によって、従来の診断基準が現代の診断の実態に適合し難いことを示した。バージャー病の生命予後は悪くないが、罹患早期に重症虚血で肢趾を失い、永続的な虚血と相まって患者のQOLを損なうことが示唆された。また、喫煙が病状に悪影響を与えるものの禁煙が難しい患者がいることを示した。

## E. 結 論

バージャー病の疫学調査研究によって、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た。本研究活動を継続し、バージャー病の医療水準の更なる向上と患者に対する支援体制の拡充を図る。

## 5-2-1. 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. 方法：

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) 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
  - 6) GCA の大型血管病変の病理学的特徴の解明
  - 7) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴の解明
  - 8) FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出

F. 結果：

4. 血管炎病理診断コンサルテーションシステムの運用  
2022年6月24日以降、抄録提出時までには3件の依頼があり、コンサルテーションを実施（2件報告済み、1件実施中）。
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) 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）

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であるとされてきた。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知ることが目的とした。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15名の病理医が診断した。学習済みAIを用いてGrad-CAM解析を行った。テスト画像に対するAIの正解率は83.5%であった。同じ画像に対する病理医の正診率は、経験年数に応じて上昇したものの、AIに

は及ばなかった。Grad-CAM 解析では、罹患血管そのものよりも、罹患血管周囲の脂肪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、罹患血管周囲の脂肪組織が鑑別根拠になる可能性が示唆された。

6) GCA の大型血管病変の病理学的特徴の解明 (WG 座長：菅野祐幸教授より報告【抄録別掲】)

7) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴の解明 (WG 座長：宮崎龍彦教授より報告【抄録別掲】)

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 啓教授より報告【抄録別掲】)

G. 考察：血管炎病理診断コンサルテーションシステムの運用と血管炎病理学的所見における未解明問題への取り組みを通じて、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寄与できており、今後も継続的に実施する意義がある。



## 5-2-2. 巨細胞性動脈炎の大型血管病変

研究分担者：	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)
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)
	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)
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)

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学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の承認を得て 9 施設から計 11 例の臨床情報と病理組織切片の提供を受けたが、一部血管炎病変の組織学的特徴の抽出には不適当と考えられた症例があり、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ところ、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拡がる、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。

さらに、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追加で行ったが、種々の抗原賦活法を試みたにもかかわらず明確な所見は得られなかった。

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。

### 5-2-3. AAV の上気道生検組織の病理学的特徴

分科会長 石津 明洋 (北海道大学 大学院保健科学研究院 病態解析学分野/教授)  
研究分担者 宮崎 龍彦 (岐阜大学 医学部附属病院 病理診断科/教授)  
黒川真奈美 (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)  
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)  
中沢 大悟 (北海道大学病院 内科 2/助教)  
武曾 恵理 (京都華頂大学 現代家政学部/教授)

A. 目的: ANCA 関連血管炎 (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。OMAAV は早期診断が難しく、重篤な合併症を生じたり、致命的になったりすることもある。GPA が鼻、耳、眼、上気道および肺の壊死性肉芽腫性病変、全身の中小血管の壊死性肉芽腫性血管炎、腎の壊死性半月体形成性腎炎をトリアスとするが、GPA に伴う中耳炎では顔面神経麻痺や肥厚性硬膜炎を合併することが多い。また、MPO-ANCA 陽性で急激に進行する感音性難聴や顔面神経麻痺を伴う中耳炎もある。これら ANCA 関連血管炎に伴う中耳炎が OMAAV とされる。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に取り組んでいる。

B. 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、および対照症例として慢性副鼻腔炎 32 例、慢性中耳炎 5 例、喉頭肉芽腫 10 例。合わせて 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 名がダブルチェックで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た。組織学的パラメーターは、①びらん、②浮腫、③炎症細胞浸潤全体、④線維化、⑤リンパ球浸潤、⑥好中球浸潤、⑦好酸球浸潤、⑧形質細胞浸潤、⑨マクロファージ浸潤を半定量 (0~3 の 4 段階) で評価し、①表層の壊死物、②小血管壁の炎症細胞浸潤、③血管内皮へのアンカリング、④肉芽腫形成、⑤筋性動・静脈の閉塞、⑥筋性動静脈の血管炎、⑦小血管増生、⑧不整な血管増生、⑨肉芽様隆起性病変を定性的に評価 (あり = 1, なし = 0)、さらに①壊死物の厚み、②ラッセル小体の強拡大 1 視野あたりの数を定量的に評価した。また、①線維化のパターン、②被覆上皮の種類、③主な浸潤細胞については、記述としてデータを蓄積した。次の段階として、上記の群を Training Set と Testing Set に分けて、研究分担者・研究協力者でその組織像をシェアし、プレリミナリーな解析で見いだしたパラメーターが反映されるか否かを解析すべく、対照群を Training set と Testing set に分け、再度プレリミナリーな解析を WG 座長の施設内で行った。

C. 結果: プレリミナリーな解析で有意差を認めた、1) 筋性動・静脈炎の有無、2) 筋性動・静脈の閉塞の有無を正の相関を示す組織学的パラメーター候補、3) 浮腫、4) 好酸球浸潤、5) 形質細胞浸潤を負の相関を示す組織学的パラメーター候補として見いだした。これら各パラメーターの妥当性を検証するために、Training Set と Testing set に分けた。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。このグループ分けを用いて、再度 WG 座長の施設内で若手病理医の協力のもと再現性実験を行ったところ、HE 染色標本のみで弾性線維染色の無い症例では再現性に問題が見いだされた。そこで、全症例弾性線維染色を施行して、完全な標本セットで他施設間共同解析を行うべく、準備を進め、まもなく発送の手筈となっている。

D. 考察: training set と検出したパラメーターを validate する testing set に分けて設定し、HE 染色標本と弾性線維染色をセットとして今後の解析を進めることにより、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。

#### 5-2-4. 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, 大原関利章, 宮崎龍彦  
協力：黒川真奈絵（領域横断分科会）

皮膚 IgA 血管炎では、血管壁への IgA 沈着を証明する方法として凍結切片を用いた蛍光抗体直接法が用いられている。ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）切片において IgA 沈着を証明する方法について検討した。

IgA 血管炎の臨床診断、凍結切片による蛍光抗体直接法にて血管壁に IgA 沈着が確認されている皮膚生検の FFPE 切片を検討に用いた。

凍結切片蛍光抗体直接法と FFPE 切片蛍光抗体間接法との比較、および FFPE 切片での蛍光抗体間接法と蛍光抗体直接法の比較、一次抗体反応時間による蛍光強度の比較を行った。その結果、1 次抗体を 24 時間、4℃で反応させ、蛍光抗体間接法を行うことで FFPE 切片においても凍結切片と同程度の陽性像を得ることができた。

次に、FITC 標識二次抗体と Alexa Fluor™ Plus 488 標識二次抗体とで比較したところ、Alexa は FITC と比較して強いシグナルを得ることが出来、免疫グロブリン沈着の観察が容易になった。しかしながら、非特異的反応が少なからず生じており評価に困難を感じる場合もあった。今回、ブロッッキング試薬を用いた検討を試みており、その結果を提示したい。

### 5-3. 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・教授
	神田祥一郎	東京大学小児科・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、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】小児血管炎疾患についての研究状況の情報共有を行う。【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 (TCZ) 使用実態を把握する。3) National Database (NDB)、小児慢性特定疾病・指定難病個票データをを用いた TAK の実態を把握する（厚生労働科学研究費補助金（免疫・アレルギー疾患政策事業）難治性・希少免疫疾患におけるアンメットニーズの把握とその解決に向けた研究班との共同研究）【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) 「川崎病性巨大冠動脈瘤」の指定難病追加の申請。2) 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。3) 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。4) 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】第 41 回日本川崎病学会総会学術集会 (2021 年 11 月 20-21 日) にて、本班・日本川崎病学会合同企画 血管炎シンポジウム『小児の血管炎：日常診療から難治例まで』を、針谷班長はじめ班員の先生方の協力を得て開催し、関連領域の最先端の情報を共有した。

【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 19 施設より妊娠・出産の実態調査 51 症例 68 妊娠を登録した。TAK 診断年齢、病型分類、初期治療、外科的治療、出産年齢、妊娠前・妊娠経過中の治療、妊娠経過・出産後の疾患活動性、出生児の転帰、乳汁栄養について解析を行った。本研究結果は 2022 年 6 月欧州リウマチ学会で発表し論文を進めている。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の原稿をほぼ収集した。まもなく出版予定である。3) NDB は、2021 年 3 月審査が行われ、2021 年 7 月 5 日に承認、2022 年 4 月末にデータが提供された。疾患定義 (2018 年度と 2019 年度において各疾患の確定病名を有する者、各疾患の確定病名を有しかつ治療薬の処方となされている者) を満たす人数、薬剤の処方実態、検査の実施率、併存症などを現在解析中である。小児慢性特定疾病・指定難病個票データは、2018 年 4 月から 2020 年 3 月にかけて提出されたものを申請した。2022 年 1 月にデータ提供をうけ、2 月に厚労省による実地監査が終了し、データ解析を開始した。小児慢性特定疾病のデータは不足データが多く対象外とした。当血管炎研究班で実施した 2013 年度 TAK 個票データ解析結果との比較は個票のフォーマットが変更されており不可能であった。TAK は 3,628 例の申請があったが、他疾患の可能性

がある 60 才以上発症の症例を除外し、3,290 例を解析対象とした。発症 1 年未満の新規発症例は 198 例であった。男女比は 1:7.3 と女性が多く、申請時年齢は 20-70 歳代に広く分布し、60-64 才の年齢区分が全体の 9.8%と最も多かった。発症年齢では、20-24 才の年齢区分が全体の 16.2%と最も多かった。bDMARDs は、新規発症例の 15%で TCZ 皮下注射が使用されていた。全症例においては、TCZ 皮下注が 17%と最多である一方で、TCZ 静注、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブなどの他の bDMARDs を使用している例も見られた。全症例の 66%が重症度がⅢ～Ⅴ度と重度の臓器障害を認めていた。

【PAN】中・小型血管炎臨床分科会の中で、1)PAN WG において小児 PAN の実態把握、啓発活動を行った。2)PAN 全国疫学調査が進行している。一次調査の後、二次調査にて 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する。3) 小児慢性特定疾患に PAN として登録されている症例を解析し、その実態を調査する。

【KD】1)「川崎病性巨大冠動脈瘤」の指定難病追加申請は認可されなかったが、今後も努力を継続する。2) 新型コロナウイルス感染症による緊急事態宣言下では KD 発生が前年比で約 50%減少していたことが川崎病学会運営委員に対するアンケート調査で明らかとなった。2021 年 10 月 29～31 日に第 13 回国際川崎病シンポジウム (IKDS) (会長鮎澤衛、中村好一) が Web 開催され、KD および MIS-C に関し、25 か国、参加者 312 名、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が開催され日・米・加・豪の 4 か国の患者会活動について情報交換がなされた。国内における MIS-C の情報収集に努め、KD との異同について議論を進めた。また MIS-C に関する全国調査も開始となった。3) 免疫グロブリン重鎖可変領域の構成にかかわる *IGHV3-66* 遺伝子の多型と川崎病発症リスクとの関連を明らかにし、報告した。また不全型川崎病症例や免疫グロブリン+ステロイド初期併用療法を受けた症例を対象とした発症リスクや治療不応および冠動脈病変形成リスクの遺伝的要因に関するゲノムワイド関連解析を進めた。4) 2022 年 11 月 19 日「川崎病勉強会 2022 川崎病の病因と発症機構 アップデート」(日本川崎病研究センター主催、本班および川崎病の子供をもつ親の会後援) が開催され、オンライン、現地参加を合わせて本班班員を含む 160 名以上が参加した。

【AAV】小児血管炎、MPA/GPA WG に参加した。厚労省難病小慢合同委員会(令和 3 年 7 月)に提言された意見書にある「臨床調査個人票の項目の簡素化」を目指し、臨床調査個人票・重症度分類の新様式(案)を協議した。2) 啓発活動を継続する。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横断的な情報共有を行った。

## 5-4-1. 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 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 公立昭和病院 脳神経内科 医長/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 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	慶應義塾大学 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

## 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)

- ⑩ 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、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（〇要、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。
- ⑪ 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。
- ⑫ 臨床調査個人票解析：MRA に続き、PAN、MPA/GPA の臨床個人票データベースをもとに疫学的解析を行う。
- ⑬ PAN の全国疫学調査：PAN に関する初の全国疫学調査を行う。
- ⑭ 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。
- ⑮ 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。
- ⑯ 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。
- ⑰ 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。
- ⑱ 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。

### C. 研究結果と総括：

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と各テーマごとの取り組みが進んでいる。

- ⑨ 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+ベリブマブと 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、回答を準備中である。今後はパブコメを経て2023年に出版の予定である。

- ⑩ 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。今後は、臨個票とともに来年度の改正版公表に向け
  - ⑪ 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。
  - ⑫ 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）。
  - ⑬ 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。
  - ⑭ 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）。
  - ⑮ 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。
  - ⑯ 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。
- F. 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を含め、研究計画がほぼ順調に進行している。重症度分類や新しい臨床個人調査票の改訂もほぼ終了した。引き続き小児班、他の分科会、AMED班、患者会や関連団体とも連携を図りつつ、各研究目標の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。
- G. 結論：**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。

## 5-4-2. ANCA 関連血管炎の EULAR/ACR 新基準と厚労省基準の比較

研究分担者氏名：佐田 憲映<sup>1</sup>、長坂憲治<sup>2</sup>、要伸也<sup>3</sup>、針谷正祥<sup>4</sup>

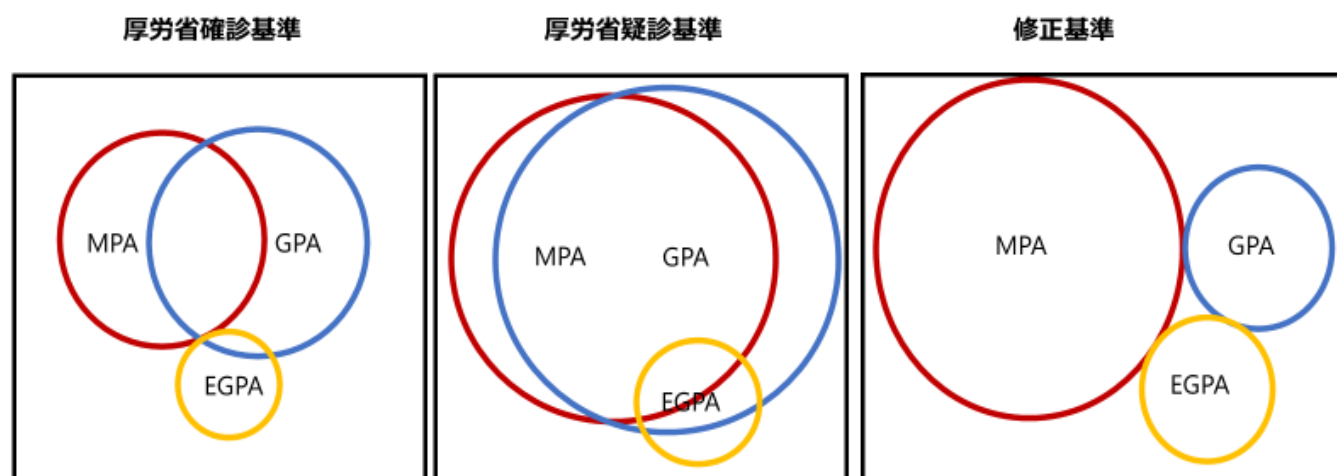
<sup>1</sup>高知大学臨床疫学 特任教授

<sup>2</sup>青梅市立総合病院 リウマチ膠原病科 診療局長

<sup>3</sup>杏林大学 腎臓・リウマチ膠原病内科学 教授

<sup>4</sup>東京女子医科大学 膠原病リウマチ内科学 教授

- A. 研究目的：2022 年にアメリカリウマチ学会 (ACR) /欧州リウマチ学会 (EULAR) から発表された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) の新分類基準と厚生労働省 (MHLW) 基準を比較検討する。
- B. 方法：厚労省難治性血管炎に関する調査研究班・進行性腎障害に関する調査研究班で行った 2 つの前向きコホート研究 RemIT-JAV & RemIT-JAV-RPGN に登録された ANCA 関連血管炎患者 477 例を対象とし、ACR/EULAR による分類を gold standard として、MHLW 基準の有用性を検討した。
- C. 結果：ACR/EULAR 新基準を適用すると、登録患者は、EGPA51 例、GPA47 例、MPA361 例、分類不能例 29 例に分類された。MHLW-EGPA 確診基準では 34 例、疑診基準では 48 例が EGPA と診断され、確診基準の感度は 66.7%、特異度は 100%、疑診基準の感度は 86.3%、特異度は 99.1% であった。MHLW-MPA 確診基準では 142 例、疑診基準では 385 例が MPA に診断され、確診基準の感度は 37.1%、特異度は 92.2%、疑診基準の感度は 91.4%、特異度は 69.8% であった。MHLW-GPA 確診基準では 164 例、疑診基準では 405 例が GPA と診断され、確診基準の感度は 51.1%、特異度は 67.4%、疑診基準の感度は 100%、特異度は 16.7% であった。それぞれの MHLW 基準を修正すると、EGPA 基準を「好酸球増多」と「血管炎による症状」の 2 項目にすると感度・特異度は 94%・97.1% に改善した。MPA では疑診基準を満たす患者から EGPA を除外すると感度・特異度は 90.5%・89.2% まで改善した。GPA では疑診基準を満たす患者から MPA・EGPA を除外すると感度・特異度は 78.7%・91.6% まで改善した。診断不能例は現行基準では 10 例で、修正基準では 11 例と変化を認めなかった。



- D. 考察：EGPA では、「気管支喘息・アレルギー鼻炎」を伴わない患者が現行基準では診断困難となっていた。MPA 疑診基準では EGPA 患者との区別が困難となっていた。GPA 疑診基準では特に MPA との区別が困難であり日本人集団においては MPA を区別したのちに適用することが妥当と考えられた。
- E. 結論：MHLW 基準の若干の修正で、ACR/EULAR 新基準と矛盾しない分類が可能である可能性が示唆された。

### 5-4-3. MPA・GPA臨床調査個人票解析結果／

#### 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)

研究分担者氏名：長坂憲治<sup>1)</sup>・要伸也<sup>3)</sup>・天野宏一<sup>4)</sup>・和田隆志<sup>5)</sup>・佐田憲映<sup>6)</sup>・土橋浩章<sup>7)</sup>・南木敏宏<sup>8)</sup>・古田俊介<sup>9)</sup>・杉原毅彦<sup>10)</sup>・田村直人<sup>11)</sup>・駒形嘉紀<sup>3)</sup>・坂東政司<sup>12)</sup>・針谷正祥<sup>13)</sup>

- 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) 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科学 教授
- 4) 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
- 5) 国立大学法人金沢大学長
- 6) 高知大学医学部臨床疫学講座 教授
- 7) 香川大学 医学部 血液・免疫・呼吸器内科学 准教授
- 8) 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 教授
- 9) 千葉大学医学部附属病院 特任講師
- 10) 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
- 11) 順天堂大学 医学部 膠原病内科学講座 教授
- 12) 自治医科大学 内科学講座 呼吸器内科学部門 教授
- 13) 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

#### 【MPA・GPA 臨床調査個人票解析結果】

指定難病では毎年臨床調査個人票が記載され多くのデータが蓄積されている。本研究班は2006年から2008年のデータを用いて顕微鏡的多発血管炎 (MPA) , 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) の治療内容を調査し, シクロホスファミド (CY) の併用割合はMPA22%, GPA58.5%であることを報告した。その後, 本研究班はJMAAV研究を遂行, 診療ガイドライン (CPG) を発行し, MPA, GPA の治療法の開発と普及を行ってきた。

- A. 研究目的：2011年以降のMPA, GPAの患者特性と治療状況を把握し, 前回調査からの治療内容の変化を確認する。
- B. 方法：2012および2013年度のデータを用いて厚労省診断基準に合致する新規発症のMPA, GPAを抽出し, 人口動態的情報, 症状, 検査, 寛解導入治療内容について検討した。
- C. 結果：MPA1278例 (平均年齢72歳), GPA215例 (同63歳) が解析可能であった。グルココルチコイド (GC) 初期投与量はMPAで39.5mg/日, GPAで46.6mg/日であり, MPAの51%, GPAの41%でGCパルスが併用されていた。CY併用はMPAの23%, GPAの56%であり, MPAでCY併用が少なかった。MPAでCY使用と関連する因子として, 若年, 血痰あり, Cr低値, CRP上昇が挙げられた。JMAAV研究および急速進行性腎炎症候群の診療指針2011の遵守率は, 各々42.7, 42.9%であった。
- D. 考察：MPA, GPAの治療内容は前回調査と同様でありCY併用割合に変化はなかった。要因として, JMAAV研究およびCPGでは推奨される治療に関するステートメントがなかったこと, 治療法の普及と実施に関する戦略が不十分であった可能性がある。
- E. 結論：MPAはGPAよりも登録症例が多く, 高齢で, CY併用割合が低かった。治療内容は前回調査と同様であった。

#### 【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)】

MPAおよび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た。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, RTXの有効性・安全性に関する情報が不足している。

- A. 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。
- B. 方法：本研究班および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, 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 MPA、GPA 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。今回は6か月までの期間について検討した。

C. 結果：82例が登録され、RTXによる治療を受けた79例が解析された。寛解導入治療でRTXが投与された75例では、53例(71%)が寛解を達成し、6か月時点での寛解は50例であった。重篤有害事象(SAE)が24例38件、重篤感染症(SI)が16例21件に認められ、9例が死亡した。寛解を予測する因子はなかったが、寛解達成・未達成を比較すると、SAE(22.6, 54.5%)、SI(11.3, 45.4%)、死亡(1.9, 36.4%)の発生割合に有意差が認められた。また、SIに関連する因子として「75歳以上」、「呼吸器疾患合併あり」がハザード比3.49(95%CI:1.29-9.74)、3.53(同1.31-9.53)で抽出され、2つのリスク因子を持つ患者は、リスク因子なし、あるいは1つの患者よりもSI発症までの期間が有意に短かった( $p<0.001$ ,  $p=0.02$ )。さらに、6か月までの寛解達成割合は、リスク因子のない患者では35人中28人(80%)、リスク因子1つの患者では30人中21人(70%)、リスク因子2つの患者では10人中4人(40%)であり、リスク因子の増加による寛解達成割合の減少傾向は有意であった( $p=0.02$ )。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た。

D. 考察：SI危険因子の増加によりSI発症までの期間が有意に短縮し、寛解割合は減少した。複数のリスク因子を持つ患者では安全性を優先する必要がある。

E. 結論：本邦の実臨床におけるMPAとGPA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。

#### 5-4-4. PAN 臨個票解析結果/全国疫学調査

研究分担者氏名：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）の臨床像を明らかにする。

B. 方法：2013、2014 年度に PAN 臨個票に新規で登録された患者臨床情報を解析した。また、難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアルに従い病床数等により層別化、各層の抽出率を設定し、膠原病内科、神経内科、小児科、皮膚科を対象に全国の医療機関から調査医療機関を層化無作為抽出した。2020 年 4 月 1 日から 1 年間に各診療科を受診した PAN 患者数について一次調査票を郵送し、PAN 患者ありの施設には二次調査票を郵送し、各患者の年齢や各種所見、治療内容等の情報を収集した。

C. 結果：2013、2014 年度に、新規に臨個票に登録された PAN 患者の内、ANCA 陰性 121 例を解析した。男性 60 名、女性 61 名、平均年齢は 52.9 歳（標準偏差 21.0）であった。血管造影検査は 23.1%、病理学的検査は 81.0% で施行され、有意所見を認めたのはそれぞれ 5.0%、58.7% であった。関節・筋症状を 75.2% に、皮膚症状を 82.6% に、精神神経症状を 50.4%、発熱が 53.7% の症例に認められた。ステロイドパルス施行率は 19.0% であった。免疫抑制薬の併用率は 25.6% であり、中でもシクロホスファミドが 9.1% と最も多く使用されていた。予後不良因子は、0 点 10 名（8.3%）、1 点 62 名（51.2%）、2 点 41 名（33.9%）、3 点 8 名（6.6%）であった。

全国疫学調査の一次調査では 4148 施設のうち 2235 施設から回答が得られた。PAN 患者ありと回答した 228 施設より報告された合計患者数は 868 名で、男性 392 名、女性 470 名、不詳 6 名で、患者数の男女比は 1 : 1.2 であった。全国の PAN 患者数は 2200 人（95%信頼区間：1800-2600）と推計され、診療科別には膠原病内科、小児科、神経内科、皮膚科がそれぞれ 1600 人（1300-1900）、20 人（10-30）、330 人（20-640）、320 人（220-430）であった。二次調査では 147 施設から回答が得られ、報告された合計患者数は 564 名で、男性 233 名、女性 329 名、不詳 2 名で、男女比は 1 : 1.4、診断時の平均年齢は 51.8 歳（標準偏差 17.7）であった。厚生労働省の PAN 診断基準による Definite は 391 例、Probable は 140 例、うち皮膚動脈炎の診断基準も満たすのは 150 例で、指定難病受給者証所持数は 332 名であった。診断のために血管造影検査を施行した 184 名（32.6%）中、有意所見を認めたのは 112 名（19.9%）、病理学的検査を施行した 468 名（83.0%）中 356 名（63.1%）で壊死性血管炎の所見を認めた。生検部位は皮膚が最多で 397 例、次ぐ筋肉は 40 例であった。MPO-ANCA 陽性は 30 例（5.3%）、PR3-ANCA 陽性は 4 例（0.7%）であった。臨床症状は皮膚症状が 451 例（80.0%）で最多、次いで骨・関節・筋症状が 277 例（49.1%）、発熱 248 例（44.0%）、脳・神経症状が 239 例（42.4%）であった。治療としてはステロイドが 529 例（93.8%）、ステロイドパルスは 117 例（20.7%）、免疫抑制薬は 434 例（77.0%）（アザチオプリン 256 例、シクロホスファミド 211 例、メトトレキサート 130 例）で投与されていた。最重症時の予後不良因子は 0 点が 93 名（17.1%）、1 点が 266 例（48.9%）、2 点が 153 例（28.1%）、3 点が 21 例（3.9%）、4 点が 4 例（0.1%）、5 点が 7 例（1.3%）であった。調査時点で治療開始後 6 ヶ月以上が経過していたのは 532 例（94.3%）で、うち 469 例（88.2%）は寛解状態にあった。再燃を経験した症例は 239 例（44.9%）で、その治療はステロイド増量が 204 例、免疫抑制薬追加が 150 例であった。

D. 考察：全国疫学調査の一次調査で得られた PAN の推計患者数は、令和元年の指定難病の申請数 2273 人とほぼ同等であった。臨個票を用いた解析は、新規に登録された PAN 患者を対象とし、ANCA 陰性例を中心に解析した。男女比や発症時の平均年齢は全国疫学調査結果と同様であった。臨個票の解析症例の多くは初期治療が解析されたものと考えられるが、全国疫学調査では、免疫抑制薬が投与された患者割合が多くなっており、寛解維持療法や再燃時に免疫抑制薬が多く用いられたと考えられる。

E. 結論：全国疫学調査の結果は、患者背景については臨個票解析結果と同様であったが、全経過中に出現する再燃率や治療の変化等の新規情報が得られた。

## 5-5-1. 領域横断分科会 概要・総括

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 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
尾内 善広	千葉大学大学院 医学研究院 公衆衛生学 教授
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 大学院教授
木田 節	京都府立医科大学免疫内科学 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
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、さらには国際共同研究への参加支援を行うことを目的とした。

B. 方法：

1. システマティック・レビュー勉強会によるガイドライン作成支援：MPA、GPAの治療ガイドライン改訂および研究者育成を目的として、「自己免疫疾患に関する調査研究」班と合同で、ガイドライン作成に興味を持つ研究者を公募してシステマティック・レビューチームを立ち上げ、その勉強会を企画、運営し、ガイドライン作成を支援した。

2. 血管炎診療実態に関する調査：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血管炎の診療経験のある非専門医を含む医師を対象に、顕微鏡的多発血管炎（MPA）/多発血管性肉芽腫症（GPA）、および高安動脈炎（TAK）/巨細胞性動脈炎（GCA）の診療、ガイドライン等に関するウェブアンケート調査を実施した。

3. 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、積極的に参加、支援を検討した。現行の国際共同研究を継続した。

4. 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を行った。

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して情報を収集した。

#### C. 結 果：

1. 公募・選抜された対象者は2020年よりコクランジャパン講師によるWeb講演会を受講し、ANCA関連血管炎ガイドライン作成パネル会議にて決定されたCQに対してハンズオンセミナーを開催して実際の作業を行った。結果は報告会にて発表され、ANCA関連血管炎診療ガイドライン2023作成に寄与した。終了後、アンケート調査にて自己評価を行い、良好な結果を得た。

2. 血管炎診療実態に関する調査：2020年1月にMPA/GPA、2021年2月にTAK/GCAの診療に関して、医師を対象としたウェブ質問票を用いた横断調査を実施した。調査対象は、前者は202名、後者は328名であった。MPA/GPAでは、寛解導入で年60%以上のAAV患者に、グルココルチコイドにシクロホスファミドあるいはリツキシマブを併用すると回答した医師の割合は31.5% (95%CI 25.1-38.5) で、その他の内科と比べて膠原病内科医に多かった。(RR = 2.4; 95% CI, 1.10-5.22, p = 0.03)。TAKの検査では、CT検査、血管超音波、心臓超音波の実施率が高く、MRIや眼底検査の平均実施率は50%程度であった。GCAも同様であったが眼底検査の実施率はやや高かった。PET-CT検査の平均実施率はそれぞれ35.4%、31.2%であった。TAK/GCAとも、寛解導入療法、維持療法のいずれにおいてもグルココルチコイド単独治療が最も多く、グルココルチコイド+トシリズマブ併用が次に多かった。

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、医療福祉などに関する教育動画を配信した。各論では本研究で扱うすべての全身性疾患を網羅して配信した。

4. 国際共同研究支援：2022年11月11日にVCRC Investigators Meetingに参加し、現在進行中の共同研究について検討するとともに、新たな臨床研究の情報を共有した。ARAMIS、V-PREG、AAV-during COVID-19 pandemic観察研究等について継続中である。V-PREG については妊娠ハンドアウト日本語版の作成中である。ANCA関連血管炎の患者報告アウトカムであるAAV-PROの日本語訳とその検証について現在、実施中である。2022年5月のAPLAR Vasculitis Special Interest GroupによるWebinarについて、症例選択ならびにプレゼンテーションビデオ作製を行った。

#### D. 考 案

血管炎に関するガイドライン作成を補助し、市民公開講座等で知識普及に努めるとともに、医師に対するアンケート調査結果を解析して診療実態の把握やガイドライン遵守状況についても検討を行った。さらに、血管炎の国際会議に出席して情報共有を行い、複数の国際共同研究支援を継続中である。

## 5-5-2. MPA/GPA および TAK/GCA の医師アンケート調査

### 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  
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 内科学講座 呼吸器内科学部門 教授  
田村 直人 順天堂大学 医学部 膠原病内科学講座 教授

### 研究協力者：

宮脇 義亜 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 助教  
安倍 能之 順天堂大学 医学部 膠原病内科学講座 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  
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

- A. **研究目的：**「ANCA関連血管炎（AAV）診療ガイドライン2017」および「血管炎症候群の診療ガイドライン（JCS2017）」に関して、血管炎非専門医を含む内科医（MPA/GPAおよびTAK/GCA）と外科医（TAK/GCA）の診療実態を調査することにより、推奨文と合致する検査・治療・治療方針決定の実施率とそれに影響する因子を評価し、今後のガイドライン作成に資することを目的とした。
- B. **方法：**ウェブ質問票を用いた横断調査を2回にわたり行った。第1回調査では、MPA/GPAについて、ウェブ調査会社に登録された病院勤務の内科医かつ1年以内で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に関するアンケート調査を実施した。第2回調査では、同様にTAK/GCAの治療経験を有する者329名を対象に、診断に用いる検査法、寛解導入療法、再燃時の再寛解導入療法などに関するアンケート調査を実施した。
- C. **結果：**第1回調査では対象者のうち年間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。寛解導入で年60%以上のAAV患者に、推奨に従いグルココルチコイド（GC）にシクロホスファミド（CYC）あるいはリツキシマブ（RTX）を併用すると回答した医師の割合は31.5%（95%CI 25.1-38.5）、その他の内科と比べて膠原病内科医に多かった。（RR = 2.4; 95% CI, 1.10-5.22, p = 0.03）。第2回調査の回答者の診療科は、循環器内科110名、膠原病内科109名、一般内科24名、心臓血管外科30名、外科24名、腎臓内科13名、総合診療科11名、小児科7名であった。診療の参考にしているのはガイドラインとの回答が最も多かった（全体の70%）。TAKの検査では、CT検査、血管超音波、心臓超音波の実施率が高く、MRIや眼底検査の平均実施率は50%程度であった。GCAでは眼底検査の実施率はやや高かった。PET-CT検査の平均実施率はそれぞれ35.4%、31.2%であった。両疾患とも、寛解導入療法、維持療法のいずれにおいてもGC単独治療が最も多く、GC+トシリズマブ併用が次に多かった。
- D. **考察と結論：**本研究により、血管炎非専門医が含まれる集団におけるガイドラインの順守状況とevidence-practice gap が示された。AAVおよび大血管炎の診療ガイドライン改訂に際しその方向性を示唆することができたと考えているが、このギャップを埋めるべく本邦におけるエビデンスの蓄積とより積極的な情報発信が必要である。

文献：Miyawaki Y, *et al.* Concordance between practice and published evidence in the management of ANCA-associated vasculitis in Japan: A cross-sectional web-questionnaire survey. *Mod Rheumatol* 2022, DOI: <https://doi.org/10.1093/mr/roac118>.



### 5-5-3. 領域横断分科会 3) 国際関連

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 2022 (2022/11/11、ペンシルバニア)
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. International Vasculitis Workshop (2024/4/7-2024/4/10、バルセロナ)

C. 結果：

1. VCRC Investigators Meeting 2022 (2022/11/11、ペンシルバニア)

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。今年度は2022/11/11にペンシルバニア大学でウェブ会議併用で開催された。日本においても当班より参加しているV-PREG, ARAMIS, AAV-PRO, DCVAS, VCRC-EUVAS international PAN projects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。

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。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。V-PREGの一環として妊娠を予定している血管炎患者のためのハンドアウトが作成され、この妊娠ハンドアウトの日本語版を作成中である。

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, ダブソン)、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、2022年12月までに世界8施設から、合計68例が登録(90例目標)されている。日本では、東北医科薬科大学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2020/2/26より試験を開始、2020年6月～2021年8月までに8例登録。2022年8月日本でのLP0、モニタリングSDVを経て日本データ固定。2022年12月CRB終了届を提出し承認された。日本はsite closeするが世界全体としては目標症例数90例に到達するまで試験期間を延長して行なわれる予定である。

#### 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。プロトコル骨子を完成し、海外共同研究者のアドバイスを浮穴詩、具体的な実施体制について協議を重ねている。

#### 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した。海外からのデータを入手し、現在、比較研究結果について論文作成中である。

#### 6. International Vasculitis Workshop (2024/4/7-2024/4/10、バルセロナ)

第21回国際血管炎ワークショップが2024年4月7日から10日にかけて、バルセロナ国際会議場で開催されることになった。今回からワークショップ名からANCAの文字が消えることになった。抄録の募集は2023年7月～2023年10月の予定である。

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。

#### 5-5-4. 領域横断分科会 4) 新たな検査・薬剤

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 教授

田巻弘道 聖路加国際病院 医長

A. 研究目的： 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当研究班班員に周知することにより、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 clinicaltrial.gov からの情報を中心に収集した。新たな検査法の情報については、ACR meeting での発表および clinicaltrial.gov からの情報を中心に収集した。

C. 結果： 昨年11月の Annual Vasculitis Investigators Meeting においては、各種血管炎に対する進行中の国際治験の報告がなされた。主なものとしては、TAK・GCA に対するウパダシチニブ、GCA に対するセクキヌマブ(anti-IL17)・グセルクマブ(anti-IL23 p19)、MPA/GPA に対するレフルノミド・アバタセプト・オピヌツズマブ(anti-CD20)、EGPA に対するリツキシマブ・ベンラリズマブ・デペモキマブ、様々な血管炎に対する低用量ナルトレキソンなどがある。上記以外で ClinicalTrial.gov で公表されている Phase II 以上の血管炎介入試験としては TAK・GCA に対するウステキヌマブ、TAK に対するトファシチニブ、GCA・TAK・PAN に対するリツキシマブ・インフリキシマブがあった。ClinicalTrail.gov や ACR meeting で新規に報告された検査法として主だったものは、GCA における PET の tracer として CXCR4 を用いたもの、川崎病の予後診断にカルシウム結合蛋白である S100A12 を用いるもの、GCA において microRNA である miR-146a, b が上昇しているという研究、LVV と AAV において好中球活性化を示す calprotectin と fMET が上昇しているというもの、AAV における CD5+制御性 B 細胞の試験などがあった。

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。

E. 結論： 現在進行中の国際治験で用いられている各種血管炎に対する新規薬剤を当研究班の班員に周知することにより、今後の血管炎研究の発展に寄与することができた。

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