

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 2 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

針 谷 正 祥

令和 3 年(2021 年)3 月

目次

I. 令和2年度 構成員名簿	1
II. 総括研究報告書	7
針谷 正祥 (東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座)	
III. 分担研究報告書	
1. 大型血管炎臨床分科会活動報告	22
中岡 良和 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所血管生理学部 部長	
研究分担者:	
石井 智徳 東北大学病院 臨床研究推進センター 特任教授	
内田 治仁 岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科 教授	
杉原 毅彦 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科 非常勤講師	
新納 宏昭 九州大学・大学院医学研究院 教授	
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	
渡部 芳子 川崎医科大学・医学部 特任講師	
研究協力者:	
赤澤 宏 東京大学医学部附属病院 講師	
有田 陽 地域医療機能推進機構(JCHO)大阪病院 循環器内科 医長	
石崎 淳 愛媛大学 医学部 (第一内科 (血液・免疫・感染症内科学)) 講師	
伊藤 秀一 横浜市立大学医学部 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	
根田 直子 東京女子医科大学 医学部 助教	
清水 優樹 名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学 助教	
橋本 拓弥 埼玉医科大学 医学部 講師	
前嶋 康浩 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 准教授	
永渕 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	
宮前 多佳子 東京女子医科大学 医学部 准教授	
重松 邦広 国際医療福祉大学 医学部、三田病院血管外科 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 流動研究員	
岩橋 徹 東京医科大学 医学部 心臓血管外科 講師	
1-2. バージャー病臨個票解析結果 渡部芳子 川崎医科大学 生理学1 特任講師	30
1-3. 後ろ向きコホート研究 (GCA) 杉原毅彦 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座 非常勤講師	34

2. 中小型血管炎臨床分科会活動報告…………… 39

要 伸也 杏林大学・医学部 教授

研究分担者：

天野 宏一 埼玉医科大学・医学部 教授

和田 隆志 金沢大学・事務局 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・膠原病・リウマチ内科 非常勤講師

南木 敏宏 東邦大学・医学部 教授

古田 俊介 千葉大学医学部附属病院 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

樋口 智昭 東京女子医科大学・医学部 助教

研究協力者：

鮎沢 衛 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 准教授

板橋 美津世 東京都健康長寿医療センター 血液透析科 部長

金子 修三 筑波大学臨床医学域医学医療系腎臓内科学 講師

川嶋 聡子 杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科 任期制助教

神田 祥一郎 東京大学医学部小児科 特任講師

神田 隆 山口大学大学院 医学系研究科 教授

遠山 直志 金沢大学附属病院 先端医療開発センター、
金沢大学大学院 腎臓内科学 特任准教授

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 室長

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

服部 元史 東京女子医科大学 医学部 教授

林 太智 クエストリウマチ膠原病内科クリニック 院長

原 章規 金沢大学医薬保健研究域医学系 准教授

松本 佳則 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 研究准教授

村川 洋子 島根大学医学部附属病院 難病総合治療センター /
島根大学 医学部 膠原病内科 教授

井上 永介 昭和大学 統括研究推進センター 教授

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 講師

遠藤 修一郎 滋賀県立総合病院 副部長

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 内科 助教

岸部 幹 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師

宮崎 佑介 産業医科大学 医学部 第1内科学講座 助教

宮前 多佳子 東京女子医科大学 医学部 准教授

宮脇 義亜 岡山大学病院 新医療研究開発センター 助教
 坂本 晋 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野（大森） 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，リウマチ・膠原病センター センター長
 山本 伸也 京都大学医学部附属病院腎臓内科学 医員
 水野 正巳 岐阜大学 医学部 助教
 中屋 来哉 岩手県立中央病院 腎臓・リウマチ科 科長
 辻本 康 協和会協立病院 腎臓透析センター 医員
 南郷 栄秀 独立行政法人地域医療機能推進機構 東京城東病院 総合診療科 科長
 難波 大夫 名古屋市立大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学 病院准教授
 中枝 武司 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学分野 講師
 小林 正樹 東京女子医科大学 医学部 脳神経内科 助教
 安倍 能之 順天堂大学 医学部 膠原病内科学講座 助教
 中沢 大悟 北海道大学病院 内科2 助教
 伊藤 秀一 横浜市立大学医学部 教授
 小川 法良 浜松医科大学 第三内科 病院准教授
 鈴木 勝也 慶應義塾大学 医学部リウマチ・膠原病内科 専任講師
 齋藤 雅也 秋田大学医学部付属病院 血液腎臓膠原病内科学講座 助教
 川添 麻衣 東邦大学 医学部 助教

2-1. 治療の手引き 長坂憲治 東京医科歯科大学医学部 膠原病・リウマチ内科 非常勤講師

..... 47

3. 臨床病理分科会活動報告..... 55

石津 明洋 北海道大学・大学院保健科学研究所 教授
 研究分担者：
 川上 民裕 東北医科薬科大学・医学部皮膚科学教室 教授
 菅野 祐幸 信州大学・学術研究院医学系 教授
 高橋 啓 東邦大学・医学部 教授
 宮崎 龍彦 岐阜大学・医学部附属病院 准教授
 研究協力者：
 池田 栄二 山口大学大学院医学系研究科 病理形態学講座 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 北海道大学病院 内科2 助教
 武曾 恵理 財) 田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 客員研究員

4. 領域横断分科会活動報告…………… 62

田村 直人 順天堂大学・大学院医学研究科 教授

研究分担者：

河野 肇 帝京大学・医学部内科学講座 教授

猪原登志子
(伊藤登志子) 京都府立医科大学・附属病院臨床研究推進センター 講師

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

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

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

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

矢嶋 宣幸 昭和大学医学部 准教授

宮脇 義亜 岡山大学病院 新医療研究開発センター 助教

田巻 弘道 聖路加国際病院 医長

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

5. 小児血管炎活動報告…………… 68

研究分担者：

高橋 啓 東邦大学・医学部 教授

研究協力者：

伊藤 秀一 横浜市立大学・医学部 教授

宮前 多佳子 東京女子医科大学 医学部 准教授

服部 元史 東京女子医科大学 医学部 教授

三浦 健一郎 東京女子医科大学腎臓小児科 准教授

神田 祥一郎 東京大学医学部小児科 特任講師

鮎澤 衛 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 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

尾内 善広 千葉大学大学院 医学研究院 公衆衛生学 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

IV. 刊行物一覧..... 73

V. プログラム・抄録

令和2年度 第1回班会議

令和2年度 第2回班会議

I. 令和 2 年度構成員名簿

難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班

区 分	氏 名	職 名	所 属 等
研究代表者	針谷 正祥	教授	東京女子医科大学・医学部
研究分担者	田村 直人	教授	順天堂大学・大学院医学研究科
	河野 肇	教授	帝京大学・医学部内科学講座
	猪原 登志子 (伊藤登志子)	講師	京都府立医科大学・附属病院臨床研究推進センター
	駒形 嘉紀	教授	杏林大学・医学部
	杉山 斉	教授	岡山大学大学院・医歯薬学総合研究科
	坂東 政司	教授	自治医科大学・内科学講座呼吸器内科学部門
	藤井 隆夫	教授	和歌山県立医科大学・医学部
	石津 明洋	教授	北海道大学・大学院保健科学研究院
	川上 民裕	教授	東北医科薬科大学・医学部皮膚科学教室
	菅野 祐幸	教授	信州大学・学術研究院医学系
	高橋 啓	教授	東邦大学・医学部
	宮崎 龍彦	准教授	岐阜大学・医学部附属病院
	中岡 良和	部長	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所 血管生理学部
	石井 智徳	特任教授	東北大学病院 臨床研究推進センター
内田 治仁	教授	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科	

	杉原 毅彦	非常勤講師	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科
	新納 宏昭	教授	九州大学・大学院医学研究院
	吉藤 元	講師	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学
	渡部 芳子	特任講師	川崎医科大学・医学部
	要 伸也	教授	杏林大学・医学部
	天野 宏一	教授	埼玉医科大学・医学部
	和田 隆志	理事	金沢大学・事務局
	佐田 憲映	特任教授	高知大学・医学部
	土橋 浩章	准教授	香川大学・医学部
	長坂 憲治	非常勤講師	東京医科歯科大学・膠原病・リウマチ内科
	南木 敏宏	教授	東邦大学・医学部
	古田 俊介	特任講師	千葉大学医学部附属病院
	坪井 直毅	教授	藤田医科大学・医学部
	廣村 桂樹	教授	群馬大学・大学院医学系研究科
	樋口 智昭	助教	東京女子医科大学・医学部
研究協力者	赤澤 宏	講師	東京大学医学部附属病院
	安倍 能之	助教	順天堂大学 医学部 膠原病内科学講座
	鮎澤 衛	准教授	日本大学医学部小児科学系小児科学分野

	有田 陽	医長	地域医療機能推進機構(JCHO)大阪病院 循環器内科
	池田 栄二	教授	山口大学大学院医学系研究科 病理形態学講座
	石崎 淳	講師	愛媛大学 医学部(第一内科(血液・免疫・感染症内科学))
	板橋 美津世	部長	東京都健康長寿医療センター 血液透析科
	伊藤 秀一	教授	横浜市立大学医学部
	岩田 直美	副センター長	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
	大原関 利章	准教授	東邦大学医療センター大橋病院病理診断科
	小川 弥生	副理事長	NPO 法人北海道腎病理センター
	鬼丸 満穂	助教	九州大学大学院医学研究院 病理病態学
	金子 修三	講師	筑波大学臨床医学域医学医療系腎臓内科学
	川嶋 聡子	任期制助教	杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科
	神田 祥一郎	特任講師	東京大学医学部小児科
	神田 隆	教授	山口大学大学院 医学系研究科
	遠山 直志	特任准教授	金沢大学附属病院 先端医療開発センター、金沢大学大学院 腎臓内科学
	倉田 美恵	講師	愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学
	黒川 真奈絵	大学院教授	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

	小寺 雅也	部長	独立行政法人地域医療機能推進機構 中京病院 皮膚科
	小林 徹	部門長	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
	根田 直子	助教	東京女子医科大学 医学部
	清水 優樹	助教	名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学
	尾内 善広	教授	千葉大学大学院 医学研究院 公衆衛生学
	関谷 潔史	部長	国立病院機構相模原病院 アレルギー・呼吸器科
	橋本 拓弥	講師	埼玉医科大学 医学部
	服部 元史	教授	東京女子医科大学 医学部
	林 太智	准教授	筑波大学医学医療系 / 筑波大学附属病院社会連携教育研究センター / (株)日立製作所ひたちなか総合病院
	原 章規	准教授	金沢大学医薬保健研究域医学系
	前嶋 康浩	准教授	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科
	松本 佳則	研究准教授	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
	村川 洋子	教授	島根大学医学部附属病院 難病総合治療センター / 島根大学 医学部 膠原病内科
	矢嶋 宣幸	准教授	昭和大学医学部
	井上 永介	教授	昭和大学 統括研究推進センター
	一瀬 邦弘	講師	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
	永渕 裕子	講師	聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科

	遠藤 修一郎	副部長	滋賀県立総合病院
	遠藤 知美	副部長	田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科
	加藤 将	助教	北海道大学病院 内科
	岸部 幹	講師	旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
	宮崎 佑介	助教	産業医科大学 医学部 第1内科学講座
	宮前 多佳子	准教授	東京女子医科大学 医学部
	宮脇 義重	助教	岡山大学病院 新医療研究開発センター
	坂本 晋	准教授	東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野（大森）
	坂野 章吾	教授（特任）	愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科
	三浦 健一郎	准教授	東京女子医科大学 腎臓小児科
	山村 昌弘	センター長	岡山済生会総合病院, リウマチ・膠原病センター
	山本 伸也	医員	京都大学医学部附属病院腎臓内科学
	重松 邦広	教授	国際医療福祉大学 医学部、三田病院血管外科
	真鍋 侑資	流動研究員	国立循環器病研究センター研究所血管生理学部
	水野 正巳	助教	岐阜大学 医学部
	中屋 来哉	科長	岩手県立中央病院 腎臓・リウマチ科
	中沢 大悟	助教	北海道大学病院 内科2

	辻本 康	医員	協和会協立病院 腎臓透析センター
	田巻 弘道	医長	聖路加国際病院
	南郷 栄秀	科長	独立行政法人地域医療機能推進機構 東京城東病院 総合診療科
	難波 大夫	病院准教授	名古屋市立大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫アレルギー内科学
	武曾 恵理	客員研究員	財) 田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科
	中枝 武司	講師	新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学分野
	岩橋 徹	講師	東京医科大学 医学部 心臓血管外科
	小林 正樹	助教	東京女子医科大学 医学部 脳神経内科
	菊池 正雄	准教授	宮崎大学医学部附属病院 血液浄化療法部
	小川 法良	病院准教授	浜松医科大学 第三内科
	鈴木 勝也	専任講師	慶應義塾大学 医学部リウマチ・膠原病内科
	齋藤 雅也	助教	秋田大学医学部附属病院 血液腎臓膠原病内科学講座
	田中 麻衣子	部長	県立広島病院
	川添 麻衣	助教	東邦大学 医学部

Ⅱ. 総括研究報告

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
総括研究報告書

難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究

研究代表者：	針谷 正祥	東京女子医科大学・医学部 教授
研究分担者：	田村 直人	順天堂大学・大学院医学研究科 教授
研究分担者：	河野 肇	帝京大学・医学部内科学講座 教授
研究分担者：	猪原 登志子 (伊藤登志子)	京都府立医科大学・附属病院臨床研究推進センター 講師
研究分担者：	駒形 嘉紀	杏林大学・医学部 教授
研究分担者：	杉山 斉	岡山大学大学院・医歯薬学総合研究科 教授
研究分担者：	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
研究分担者：	藤井 隆夫	和歌山県立医科大学・医学部 教授
研究分担者：	石津 明洋	北海道大学・大学院保健科学研究所 教授
研究分担者：	川上 民裕	東北医科薬科大学・医学部皮膚科学教室 教授
研究分担者：	菅野 祐幸	信州大学・学術研究院医学系 教授
研究分担者：	高橋 啓	東邦大学・医学部 教授
研究分担者：	宮崎 龍彦	岐阜大学・医学部附属病院 准教授
研究分担者：	中岡 良和	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所血管生理学部 部長
研究分担者：	石井 智徳	東北大学病院 臨床研究推進センター 特任教授
研究分担者：	内田 治仁	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科 教授
研究分担者：	杉原 毅彦	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科 非常勤講師
研究分担者：	新納 宏昭	九州大学・大学院医学研究院 教授
研究分担者：	吉藤 元	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 講師
研究分担者：	渡部 芳子	川崎医科大学・医学部 特任講師
研究分担者：	要 伸也	杏林大学・医学部 教授
研究分担者：	天野 宏一	埼玉医科大学・医学部 教授
研究分担者：	和田 隆志	金沢大学・事務局 理事
研究分担者：	佐田 憲映	高知大学・医学部 特任教授
研究分担者：	土橋 浩章	香川大学・医学部 准教授
研究分担者：	長坂 憲治	東京医科歯科大学・膠原病・リウマチ内科 非常勤講師
研究分担者：	南木 敏宏	東邦大学・医学部 教授
研究分担者：	古田 俊介	千葉大学医学部附属病院 特任講師

研究分担者： 坪井 直毅 藤田医科大学・医学部 教授
研究分担者： 廣村 桂樹 群馬大学・大学院医学系研究科 教授
研究分担者： 樋口 智昭 東京女子医科大学・医学部 助教

研究要旨 【目的】難治性血管炎疾患の医療水準の向上や患者のQOL向上等により、研究開発推進の司令塔として難病・小児慢性特定疾病対策の推進に貢献することを目的とする。【方法】班内に4つの分科会を設置し、各分科会長を中心に3年度計画の1年度目の研究課題を実施した。【結果】領域横断分科会では研究班のwebsiteを刷新し、より利便性を高めたものとした。最近のANCA関連血管炎診療経験を有する内科医を対象とした症例提示を含む19問からなるアンケート調査を実施した。日本鼻科学会において合同シンポジウムを実施した。市民公開講座としてインターネット動画配信を行った。新規検査および治療の開発状況について情報を収集し、研究班のwebsiteで公開した。診療ガイドライン作成のためのシステマティック・レビュー(SR)を実施する若手研究者育成のための勉強会を開催した。臨床病理分科会では7件の依頼症例に対し、血管炎病理診断コンサルテーションを実施した。GCAの大型血管病変の病理学的特徴の解明、OMAAV病変と対照病変を病理学的に鑑別する組織学的指標の抽出、結節性多発動脈炎と皮膚動脈炎の相違の同定を実施した。大型血管炎臨床分科会は難病情報センターの病気の解説、概要の改訂と重症度分類の改訂を提案した。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について、関連学会の承認を得て、厚生労働省に提出した。巨細胞性動脈炎初発患者の臨床像を解析し、本邦の巨細胞性動脈炎の特徴と大動脈病変が治療反応性予測因子となることをArthritis Res Therに報告した。高安動脈炎後ろ向きコホート129例を解析した。臨床個人調査票を解析し、高安動脈炎患者の就職率を検討した。「小児発症高安動脈炎の子どもと親のためのガイドブック」を作成し、研究班websiteからダウンロード可能とした。バージャー病の臨床個人調査票解析結果を論文化し、Circulation Journal誌に掲載された。全国疫学調査を難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班と合同で実施し、全国患者数を推計し、高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の罹患血管の違いを明らかにした。AMED難治性血管炎診療のCQ解決のための多層的研究との合同研究課題として日常診療で評価可能な寛解基準と治療目標、治療目標達成に向けた治療戦略の暫定案を作成した。難病プラットフォームを用いた患者レジストリ研究を開始した。中・小型血管炎臨床分科会は顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症診療ガイドラインの改訂版作成に向けて、基本方針を決定し、改訂作業を進めた。また、「抗リン脂質抗体症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管炎の治療の手引き 2020」を出版した。さらに、指定難病の通知の修正、重症度分類の変更案の作成、臨床調査個人票解析、結節性多発動脈炎疫学調査の準備、RemIRIT研究データベース解析を進めた。小児慢性特定疾患「川崎病性冠動脈瘤」から継続した「川崎病性巨大冠動脈瘤」を本班が代表申請組織となり関連7学会と共に指定難病疾病追加申請を行った。【考案】これらの研究成果によって、難治性血管炎の医療水準の均てん化と更なる向上がもたらされることが期待される。

A. 研究目的

難治性血管炎疾患の医療水準の向上や患者のQOL向上等により、研究開発推進の司令塔として難病・小児慢性特定疾病対策の推進に貢献することを目的とする。

B. 研究方法

本研究では、以下の8指定難病（括弧内は指定難病告示番号）と、これら以外の難治性血管炎疾患を対象とする。指定難病：高安動脈炎(40)、巨細胞性動脈炎(41)、結節性多発動脈炎(42)、顕微鏡的多発血管炎(43)、多発血管炎性肉芽腫症(44)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(45)、悪性関節リウマチ(46)、バージャー病(47)。

全体目標は以下の7項目である。1) 診療ガイドライン(GL)改訂、2) 診断基準改訂、3) 重症度分類改訂、4)AMED 研究班との共同研究、5)診療実態とその変化の把握、6)疾患および治療法の普及・啓発、7)若手研究者の育成。

研究班全体で、AMED 難治性血管炎診療のCQ解決のための多層的研究班と合同で JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J [22]】を実施した。

領域横断分科会：市民公開講座、関連学会における合同シンポジウム等の開催、GL 作成に関する勉強会参加者公募・開催、国際共同研究 VPREG 実施、GL 普及に関するアンケート実施、国内外の診断・治療方法の開発状況の把握、国際共同研究支援を行った。

臨床病理分科会：血管炎病理診断コンサルテーションシステム運用、GCA の大型血管病変の病理学的特徴の解明、AAV の上気道生検組織の病理学的特徴の解明、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—人工知能(AI)を用いて両者の鑑別を試みる、FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出を実施した。

大型血管炎臨床分科会：大型血管炎患者レジストリ研究(前・後ろ向き)のデータ収集・解析、バージャー病診断基準の改訂案作成、関連学会との調整、指定難病重症度分類改訂準備、大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究立ち上げ、保険データベース解析計画作成、大型血管炎全国疫学調査データを用いた小児期発症高安動脈炎症例の解析、高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査準備を実施した。

中・小型血管炎臨床分科会：ANCA 関連血管炎診療ガイドライン改訂準備、指定難病重症度分類改訂、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準備、ANCA 陽性間質性肺炎の疫学研究準備を実施した。

(倫理面への配慮)

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵

守って実施した。

C. 研究結果

以下に分科会別に研究結果の概要を示す。詳細は各分科会長、研究分担者の報告書に記載されている。

1) 領域横断分科会

顕微鏡的多発血管炎および多発血管炎性肉芽腫症の治療実態について、最近の ANCA 関連血管炎診療経験を有する内科医を対象とした症例提示を含む 19 問からなるアンケート調査を実施した。2020 年 10 月 10 日に日本鼻科学会において「上気道の難治性血管炎の臨床像と病態」というタイトルで合同シンポジウムを行った。市民公開講座として「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」というテーマで、インターネット動画配信を行った。European Vasculitis Study Annual Meeting に本研究班から複数名が参加し、国内で行っている AAVTCZ 試験、国際臨床研究である ARAMIS の進捗などについて報告を行い、また海外の臨床研究における最新情報を共有した。Vasculitis Pregnancy Registry(V-PREG)の website 開設準備を進めた。血管炎に関する新規検査および治療の開発状況について情報収集を行い、研究班 website に掲載した。診療ガイドライン作成のためのシステムティック・レビュー(SR)若手研究者の育成を目的に、コクランジャパンに協力を依頼して勉強会を2回開催した。来年度も継続予定である。詳細は田村の分担研究報告書を参照のこと。

2) 臨床病理分科会

7 件の依頼症例に対して、血管炎病理診断コンサルテーションを実施した。ウェブ版血管炎病理アトラスの画像使用について、2 件許諾した。巨細胞性動脈炎(GCA)の大型血管病変の病理学的特徴について検討し、cranial GCA with established extracranial involvement (C-GCA with EECI)と

extracranial GCA (EC-GCA)は、病型に関わらず共通の大動脈炎病変を示すと考えられた。AAVの上気道生検組織の病理学的特徴の検討では、ANCA 関連血管炎性中耳炎(OMAAV)病変と対照病変の組織標本について予備比較を実施し、OMAAV 鑑別の組織学的指標を抽出した。結節性多発動脈炎(PAN)の皮膚病変と皮膚動脈炎(CA)の病理学的特徴の相違を畳み込みニューラルネットワークを用いて検討した。PANとCAのHE染色画像には何らかの差異が存在し、それは赤と緑の色情報に反映されていることを示した。FFPE切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出方法を検討するため、分科会構成員の各施設で解析対象症例の有無を調査した結果、30例ほどが該当した。また、抗原賦活法として異なる2つの方法が提案された。詳細は石津の分担研究報告書を参照のこと。

3) 大型血管炎臨床分科会

国内外の高安動脈炎(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病気の解説、概要の改訂と重症度分類の改訂を検討して提案した。「小児発症高安動脈炎の子どもと親のためのガイドブック」を作成し、研究班 website からダウンロード可能とした。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について、関連学会に承認を依頼して、厚生労働省に提出した。大型血管炎を対象とする前向きレジストリー研究では、最終的に191例(TAK70例、GCA121例)が登録されて、3年間のフォロー中である。後ろ向きレジストリー研究では、合計311例(TAK166例、GCA145例)が登録された。GCA初発患者の臨床像を解析し、Arthritis Res Ther誌に報告した。(杉原の分担研究報告書参照)。高安動脈炎の初発患者129例の特徴を解析した。高安動脈炎の臨床調査個人票を用いて、患者の就職率について解析した。バージャー病の臨床調査個人票解析結果を論文化し、Circulation Journal誌に掲載された(渡部の分担研究報告書参照)。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準備を進めた。大型血管炎全国疫学調査を難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班と共同で実施した。全国患者数推計値はTAK5,320名(95%信頼区間4,810-5,620名)、GCA3,200名(95%信頼区間:3,830-3,570名)であった。二次調査で、TAKとGCAの患者背景、治療、罹患血管の分布の違いを明らかにした。高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査では、18施設から30症例、39妊娠が登録され、解析を進めた。小児高安動脈炎のトシリズマブ使用実態把握の準備を日本小児科学会、日本小児リウマチ学会と共同で実施する準備を進めた。AMED難治性血管炎診療のCQ解決のための多層的研究班と共同で、日常診療で評価可能な寛解基準と治療目標、治療目標達成に向けた治療戦略の暫定案を作成した。詳細は中岡の分担研究報告書を参照のこと。

4) 中・小型血管炎臨床分科会

ANCA 関連血管炎診療ガイドライン改訂では、統括委員会設置、基本方針策定、ガイドラインパネル委員会、編集委員会のメンバーを確定した。6個の新規クリニカルクエスチョンを設定し、計10個のCQを対象として2名1組からなるシステムレビュー(SR)チームでSRを開始した。難病情報センターの病気の解説、概要の改訂と重症度分類の改訂を検討して提案した。悪性関節リウマチの臨床調査個人票を解析し、Modern Rheumatology (vol131, page 1-8,2020)に報告した。RemIRIT研究データベースの解析を進めた。「抗リン脂質抗体症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管炎の治療の手引き 2020」を出版した(長坂の分担研究報告書を参照)。『川崎病診断の手引き改訂第6版ガイドブック』の編集、執筆、発行に本班小児血管炎研究担当者が編集委員、執筆者として参加した。日本循環器学会『川崎病心血管後遺症診断と治療ガイドライン』および日本小児循環器病学会『川

崎病急性期治療のガイドライン』の執筆を本班小児血管炎研究担当者が担当した。小児慢性特定疾患「川崎病性冠動脈瘤」から継続した「川崎病性巨大冠動脈瘤」を本班が代表申請組織となり関連7学会と共に指定難病疾病追加申請を行った。詳細は要の分担研究報告書を参照のこと。

D. 考察

令和元年度までの研究班の体制を見直し、一部の分担者・協力者を入れ替えて実施した研究の1年目であったが、各分科会で研究計画通りに順調に研究課題が遂行された。また、COVID-19 対応により班会議はすべてweb会議で実施したが、大きな問題はなく研究をすすめることができた。

診療ガイドライン作成に携わる若手研究者育成を目指して、自己免疫疾患に関する調査研究班と合同でシステマティックレビュー勉強会参加者を募集し、定員の倍以上の申し込みがあった。こういった取り組みを今後も継続し、政策研究の後継者を育てていく必要があると思われる。

大型血管炎全国疫学調査の経験を活かし、本研究班の2・3年目では結節性多発動脈炎に関する全国疫学調査を計画している。わが国における難病各疾患の全体像を把握する上で、全国疫学調査は非常に重要な研究手法であり、今後も複数の疾患で実施していく必要がある。

E. 結論

これらの研究成果によって、難治性血管炎の医療水準の均てん化と更なる向上がもたらされることが期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 川上民裕, Vasculopathy について (Vasculitis との違いも含めて) 宮地良樹, 常深祐一郎, 鶴

田大輔 WHAT'S NEW in 皮膚科学 2020-2021 メディカルレビュー東京

2. 坪井直毅, 急速進行性腎炎症候群 (ANCA 関連腎炎を含む) 福井次矢, 高木誠, 小室一成今日の治療指針医学書院東京
3. 樋口 智昭, 抗糸球体基底膜抗体病東京女子医科大学膠原病リウマチセンターEvidence Based Medicine を活かす膠原病リウマチ診療株式会社 メジカルビュー社東京
4. 中岡良和, 高安動脈炎伊藤浩, 坂田泰史臨床循環器病学文光堂東京
5. 渡部芳子, バージャー病, レイノー現象. 第5章 A 末梢動脈疾患伊藤浩, 坂田泰史臨床循環器病学文光堂東京
6. 田村直人, リウマトイド血管炎 (RV) 針谷正祥抗リン脂質抗体症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管炎の治療の手引き 2020 診断と治療社東京
7. 川上民裕, 下肢に潰瘍をみたら林伸和むかしの頭で診ていませんか? 皮膚診療をスッキリまとめました南江堂東京
8. 伊藤秀一, 鑑別のポイント 感染症ならびにリウマチ性疾患日本川崎病学会川崎病診断の手引きガイドブック 2020 診断と治療社東京
9. 杉山 斉, 急速進行性糸球体腎炎山縣邦弘, 南学正臣 編集腎疾患・透析 最新の治療 2020-2022 南江堂東京
10. 杉原毅彦, 巨細胞動脈炎. 高安動脈炎. Evidence based medicine を活かす針谷正祥膠原病・リウマチ診療第4版, メジカルビュー社東京
11. 川上民裕, 血管炎・紫斑病医療情報科学研究所病気がみえる No. 14 皮膚科メディックメディア東京
12. 中岡良和, 血管炎の概念・定義, 線維筋性異形成, 膝窩動脈補足症候群伊藤浩, 坂田泰史臨床循環器病学文光堂東京
13. 坂東政司, 好酸球性肺炎福井次矢, 高木誠, 小

- 室一成今日の診断指針 私はこう治療している
医学書院東京
14. 川上民裕, 紫斑福井 次矢, 高木 誠, 小室 一成今日の治療指針 2021 年版私はこう治療している医学書院 東京
15. 伊藤秀一, 紫斑病性腎炎山縣邦弘、南学正臣腎疾患・透析 最新の治療南江堂東京
16. 駒形嘉紀, 大型血管炎監修 竹内勤日本医師会雑誌 『免疫・炎症疾患のすべて』 日本医師会東京
17. 吉藤 元, 大型血管炎 (高安動脈炎・巨細胞性動脈炎) 福井次矢・高木誠 ・小室一成今日の治療指針 (2021) 医学書院東京
18. 坂東政司, 特発性肺線維症 (IPF) 永井良三今日の治療指針 第8版医学書院東京
19. 坂東政司, 特発性肺線維症の国際ガイドライン藤田次郎、喜舎場朝雄間質性肺疾患診療マニュアル改訂第3版南江堂東京
20. 石津明洋, 薬剤関連抗好中球細胞質抗体監修 竹内 勤
編集 渥美達也/岡田浩一/金子祐子/熊ノ郷 淳黒川峰夫/藤尾圭志生涯教育シリーズ99
日本医師会雑誌 第149巻・特別号(2)
免疫・炎症疾患のすべて日本医師会東京”
21. Sumi E, Asada R, Lu Y, Ito-Ihara T, Grimes KV., A Qualitative Study on the Differences Between Trial Populations and the Approved Therapeutic Indications of Antineoplastic Agents by 3 Regulatory Agencies From 2010 to 2018. Clin Ther. 42(2)305- 320. e0. 2020
22. Saida K, Kamei K, Hamada R, Yoshikawa T, Kano Y, Nagata H, Sato M, Ogura M, Harada R, Hataya H, Miyazaki O, Nosaka S, Ito S, Ishikura K. , A simple, refined approach to diagnosing renovascular hypertension in children: A 10-year study. Pediatr Int. 62(8) :937-9432020
23. Sugihara T, Hasegawa H, Uchida HA, Yoshifuji H, Watanabe Y, Amiya E, Maejima Y, Konishi M, Murakawa Y, Ogawa N, Furuta S, Katsumata Y, Komagata Y, Naniwa T, Okazaki T, Tanaka Y, Takeuchi T, Nakaoka Y, Arimura Y, Harigai M, Isobe M, Associated factors of poor treatment outcomes in patients with giant cell arteritis: clinical implication of large vessel lesions. Arthritis Res Ther. 22(1)722020
24. Miyamae T, Hanaya A, Kawamoto M, Tani Y, Kawaguchi Y, Yamanaka, H. Diagnostic Rate of Autoinflammatory Diseases Evaluated by Fever Patterns in Pediatric- and Adult-Onset Patients. J Clin Rheumatol. 26(2) :60-62. 2020
25. Mutoh T, Shirai T, Ishii T et al, Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis Nat Commun11(1)12532020
26. Ikeda, T., Kawakami, T., Arimura, Y., Ishiguro, N., Ishizu, A., Ito, F., Ito-Ihara, T., Okiyama, N., Ono, S., Suzuki, K., Sugawara, K., Seishima, M., Kodera, M., Tanaka, M., Hasegawa, M., Furukawa, F., Yamaguchi, Y., Yoshizaki, A., & Revised Committee for guidelines for the management of vasculitis, vascular disorders of the Japanese Dermatological Association., Survey of Japanese dermatological vasculitis specialists on cases of cutaneous arteritis (cutaneous polyarteritis nodosa). The Journal of dermatology, 47(5)534- 537. 2020
27. 真鍋侑資, 中岡良和., 大型血管炎の内科的治療のポイント. Heart View. 24(8)748-7552020
28. 渡部芳子, 【血管炎症候群を理解する】治す大型血管炎の外科治療・血管内治療の現状と問題点 Heart View24756-7612020
29. 田村直人, 【血管炎症候群を理解する】診る ANCA 関連血管炎をいかに診断するか? Heart

- View24(8)700-7072020
30. 岩崎沙理, 辻 隆裕, 石津明洋, 【糸球体内皮細胞】解剖学的特徴と病理腎と透析 89(3)337-3442020
 31. 梅田良祐, 北川章充, 坪井直毅, 【腎炎診療 UP TO DATE】全身性エリテマトーデス、強皮症に伴う腎障害 全身性エリテマトーデス、強皮症に伴う腎障害 日本内科学会雑誌 109(5)896-9022020
 32. 伊藤 秀一, 【免疫・炎症疾患のすべて】免疫・炎症疾患各論/全身性疾患 川崎病日本医師会雑誌 149 (特別2)S197 - S199 2020
 33. Oshima M, Fukuhara J, Noto T, Noguchi T, Murabayashi M, Ayusawa M, Morioka I, A Case of Kawasaki Disease Complicated With Cerebral Salt-Wasting Syndrome *Front Pediatr.* 8:3252020
 34. Kawaguchi M, Nakayama M, Bando M, Hisata S, Mato N, Suzuki T, Takemura T, Hagiwara K, A case of lymphocytic interstitial pneumonia presenting with a ground glass nodule as an initial finding. *Respir Med Case Rep* 31:1012792020
 35. Yoshifuji H, Kagebayashi S, Kinoshita H, Fujii T, Okano Y, Katsushima M, Mimori T. , A case of pulmonary arterial hypertension complicated by anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and systemic sclerosis. *Immunological Medicine* 15 Jan 2021:e1-7, 2021, doi.org/10.1080/25785826.2021.1874137 *Immunol Med* epub, 15 Jan 1-72021
 36. Abe Y, Ayusawa M, Kawamura K, Yonezawa R, Kato M, Komori A, Kohira R, Morioka I , A Combination Therapy for Kawasaki Disease with Severe Complications: a Case Report *Open Med (Wars)* 158-132019
 37. Takahashi-Kobayashi M, Usui J, Kaneko S, Sugiyama H, Nitta K, Wada T, Muso E, Arimura Y, Makino H, Matsuo S, Yamagata K. , Age-dependent survival in rapidly progressive glomerulonephritis: A nationwide questionnaire survey from children to the elderly. *PLoS One* 15(7)e02360172020
 38. Utsunomiya M, Dobashi H, Odani T, Saito K, Yokogawa N, Nagasaka K, Takenaka K, Soejima M, Sugihara T, Hagiwara H, Hirata S, Matsui K, Nonomura Y, Kondo M, Suzuki F, Nawata Y, Tomita M, Kihara M, Yokoyama-Kokuryo W, Hirano F, Yamazaki H, Sakai R, Nanki T, Koike R, Miyasaka N, Harigai M. , An open-label, randomized controlled trial of sulfamethoxazole-trimethoprim for *Pneumocystis* prophylaxis: results of 52-week follow-up. *Rheumatol Adv Pract.* 4(2)rkaa0292020
 39. 駒形嘉紀, ANCA 関連血管炎 *Medical Practice* 38:358-3652021
 40. 魚住 諒, 益田紗季子, 石津明洋, ANCA 関連血管炎における好中球細胞外トラップ炎症と免疫 28(4)279-2832020
 41. 駒形嘉紀, ANCA 関連血管炎の最新治療とその使い分け炎症と免疫 29:37-402021
 42. 長坂 憲治, ANCA 関連血管炎をどう治療するか? *Heart View* 24:771-7752020
 43. Kawakami T, Tamura U, Dong Y, Yoshinari M, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. , Anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibodies in patients with cutaneous vasculitis: possible involvement in the pathogenesis. *J Dermatol* in press
 44. Miyamae T, Akatsu M, Ichikawa N, Taniguchi A, Harigai M. , Arthritis mutilans in juvenile idiopathic arthritis. *Lancet Rheumatol* 3(2)E160. 2021

45. Sugihara T, Hasegawa H, Uchida HA, Yoshifuji H, Watanabe Y, Amiya E, Maejima Y, Konishi M, Murakawa Y, Ogawa N, Furuta S, Katsumata Y, Komagata Y, Naniwa T, Okazaki T, Tanaka Y, Takeuchi T, Nakaoka Y, Arimura Y, Harigai M, Isobe M; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS)., Associated factors of poor treatment outcomes in patients with giant cell arteritis: clinical implication of large vessel lesions *Arthritis Research & Therapy* 22(1)722020
46. Johnson TA, Mashimo Y, Wu JY, Yoon D, Hata A, Kubo M, Takahashi A, Tsunoda T, Ozaki K, Tanaka T, Ito K, Suzuki H, Hamada H, Kobayashi T, Hara T, Chen CH, Lee YC, Liu YM, Chang LC, Chang CP, Hong YM, Jang GY, Yun SW, Yu JJ, Lee KY, Kim JJ, Park T; Korean Kawasaki Disease Genetics Consortium, Taiwan Kawasaki Disease Genetics Consortium, Taiwan Pediatric ID Alliance, Japan Kawasaki Disease Genome Consortium, Lee JK, Chen YT, Onouchi Y., Association of an IGHV3-66 gene variant with Kawasaki disease. *J Hum Gene Online ahead of print.* 2020
47. Nakajima S, Chiba A, Makiyama A, Hayashi E, Murayama G, Yamaji K, Kobayashi S, Tamura N, Takasaki Y, Miyake S., Association of mucosal-associated invariant T cells with different disease phases of polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)* 59(10)2939-29462020
48. Kawasaki A, Namba N, Sada KE, Hirano F, Kobayashi S, Nagasaka K, Sugihara T, Ono N, Fujimoto T, Kusaoi M, Tamura N, Yamagata K, Sumida T, Hashimoto H, Ozaki S, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N., Association of TERT and DSP variants with microscopic polyangiitis and myeloperoxidase-ANCA positive vasculitis in a Japanese population: a genetic association study. *Arthritis Res Ther* 22(1)2462020
49. Abe Y, Saeki K, Dobashi H, Kawakami T, Hayashi T, Kobayashi M, Kaname S, Harigai M, Tamura N., Clinical characteristics and social productivity levels of patients with malignant rheumatoid arthritis based on a nationwide clinical database in Japan: annual survey from 2003 to 2013. *Mod Rheumatol.* 31(3)621-6282021
50. Yokoe Y, Tsuboi N, Imaizumi T, Kitagawa A, Karasawa M, Ozeki T, Endo N, Sawa Y, Kato S, Katsuno T, Maruyama S, Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sada KE, Sugiyama H, Amano K, Arimura Y, Atsumi T, Yuzawa Y, Dobashi H, Takasaki Y, Harigai M, Hasegawa H, Makino H, Matsuo S., Clinical impact of urinary CD11b and CD163 on the renal outcomes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant. Online ahead of print.* 2020
51. Nakaoka Y*, Yamashita K, Yamakido S., Comment on: Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study: reply. *Rheumatology (Oxford).* 59(9)e48-e49. 2020
52. Miyano S, Michihata N, Sada KE, Uda K, Matsui H, Fushimi K, Nangaku M, Yasunaga H., Comparison of fracture risk between proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists in ANCA-associated vasculitis patients: a nested case-control study. *Rheumatology (Oxford) Online ahead of*

- print. 2020
53. Fukui S, Ichinose K, Sada K-E, Miyamoto J, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Takasaki Y, Dobashi H, Arimura Y, Hasegawa H, Yuzawa Y, Yamagata K, Tsuboi N, Maruyama S, Matsuo S, Makino H, Maeda T, Kawakami A., Complement profile in microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: analysis using sera from a nationwide prospective cohort study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 49(4)301-311. 2020
 54. 高橋 啓、大原関利章、横内 幸, COVID-19 と川崎病 -SARS-CoV2 関連小児多臓器炎症症候群と川崎病- 呼吸器内科 3966-712021
 55. Watanabe Y, Miyata T, Shigematsu K, Tanemoto K, Nakaoka Y, Harigai M; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS)., Current Trends in Epidemiology and Clinical Features of Thromboangiitis Obliterans in Japan - A Nationwide Survey Using the Medical Support System Database. *Circ J*. 84(10)1786-17962020
 56. Nojima I, Eikawa S, Tomonobu N, Hada Y, Kajitani N, Teshigawara S, Miyamoto S, Tone A, Uchida HA, Nakatsuka A, Eguchi J, Shikata K, Uono H, Wada J., Dysfunction of CD8 + PD-1 + T cells in type 2 diabetes caused by the impairment of metabolism-immune axis *Sci Rep*10(1)149282020
 57. Akagi T, Mukai T, Mito T, Kawahara K, Tsuji S, Fujita S, Uchida HA, Morita Y., Effect of Angiotensin II on Bone Erosion and Systemic Bone Loss in Mice with Tumor Necrosis Factor-Mediated Arthritis *Int J Mol Sci*. 21(11)41452020
 58. Abe Y, Harada M, Tada K, Yamaji K, Tamura N., Elevated cerebrospinal fluid levels of total protein in patients with secondary central nervous system vasculitis and giant cell arteritis. *Modern Rheumatology*30(6)1033-10382020
 59. Hayashida M, Miyoshi J, Mitsui T, Miura M, Saito D, Sakuraba A, Kawashima S, Ikegaya N, Fukuoka K, Karube M, Komagata Y, Kaname S, Okada AA, Fujimori S, Matsuura M, Hisamatsu T., Elevated fecal calprotectin and lactoferrin are associated with small intestinal lesions in patients with Behçet disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 35(8)1340-13462020
 60. Watanabe H, Sada KE, Harigai M, Amano K, Dobashi H, Takasaki Y, Fujimoto S, Atsumi T, Yamagata K, Homma S, Arimura Y, Makino H; Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome (JPVAS); Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan., Exploratory classification of clinical phenotypes in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis using cluster analysis. *Sci Rep*11(1)52232021
 61. Ayako Miyamoto, Takahisa Kawakami, Megumi Kakinuma, Ryosuke Sato, Kazuhito Fukuoka, Miho Karube, Yoshinori Komagata, Shinya Kaname, Extensive bilateral renal metastases of non-small cell lung carcinoma caused acute kidney injury resulting in end-stage renal disease. *CEN Case Rep*. 10(2)194-1982020
 62. Shirai T, Shirota Y, Fujii H, Ishii T, Harigae H., Four distinct clinical phenotypes of vasculitis affecting medium-sized arteries. *Scand J Rheumatol*. 48(4)3082019
 63. Iwata Y, Kitajima S, Yamahana J, Shimomura

- S, Yoneda-Nakagawa S, Sakai N, Furuichi K, Ogura H, Sato K, Toyama T, Yamamura Y, Miyagawa T, Hara A, Shimizu M, Ohkawa R, Kurano M, Yatomi Y, Wada T., Higher serum levels of autotaxin and phosphatidylserine-specific phospholipase A 1 in patients with lupus nephritis. *Int J Rheum Dis* 24(2)231-239 2020
64. Kobayashi M, Matsumoto Y, Ohya M, Harada K, Kanno H, Histological and immunohistochemical evaluation of infiltrating inflammatory cells in Kawasaki disease arteritis lesions. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 29(1)62-67 2021
65. 川村美保, 水谷陽子, 松山かなこ, 周円, 宮崎龍彦, 清島真理子, IgG/IgM 血管炎および IgA 血管炎の臨床的組織学的比較検討日本皮膚科学会雑誌 130 (5) 1222 2020
66. Nakazawa D, Ishizu A. , Immunothrombosis in Severe COVID-19. *EBioMedicine* 59102942 2020
67. Uno K, Muso E, Ito-Ihara T, Endo T, Yasuda Y, Yagi K, Suzuki K., Impaired HVJ-stimulated Interferon producing capacity in MPO-ANCA-associated vasculitis with rapidly progressive glomerulonephritis lead to susceptibility to infection. *Cytokine.* 136155221 2020
68. Yamamoto R, Imai E, Maruyama S, Yokoyama H, Sugiyama H, Nitta K, Tsukamoto T, Uchida S, Takeda A, Sato T, Wada T, Hayashi H, Akai Y, Fukunaga M, Tsuruya K, Masutani K, Konta T, Shoji T, Hiramatsu T, Goto S, Tamai H, Nishio S, Shirasaki A, Nagai K, Yamagata K, Hasegawa H, Yasuda H, Ichida S, Naruse T, Nishino T, Sobajima H, Tanaka S, Akahori T, Ito T, Terada Y, Katafuchi R, Fujimoto S, Okada H, Ishimura E, Kazama JJ, Hiromura K, Mimura T, Suzuki S, Saka Y, Sofue T, Suzuki Y, Shibagaki Y, Kitagawa K, Morozumi K, Fujita Y, Mizutani M, Shigematsu T, Kashihara N, Sato H, Matsuo S, Narita I, Isaka Y., Incidence of remission and relapse of proteinuria, end-stage kidney disease, mortality, and major outcomes in primary nephrotic syndrome: the Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS). *Clin Exp Nephrol* 24(6)526-540 2020
69. Iwasaki S, Watanabe T, Tsuji T, Otsuka T, Makita K, Fukasawa Y, Ishizu A. , Infliximab-induced granulomatous vasculitis with amyloid deposition in the tongue of a patient with Behçet's disease. *J Clin Rheumatol Online* ahead of print.
70. Hada Y, Uchida HA, Mukai T, Kojima F, Yoshida M, Takeuchi H, Kakio Y, Otaka N, Morita Y, Wada J., Inhibition of interleukin-6 signaling attenuates aortitis, left ventricular hypertrophy and arthritis in interleukin-1 receptor antagonist deficient mice *Clin Sci (Lond)* 134(20)2771-2787 2020
71. Moiseev S, Bossuyt X, Arimura Y, Blockmans D, Csernok E, Damoiseaux J, Emmi G, Flores-Suárez LF, Hellmich B, Jayne D, Jennette JC, Little MA, Mohammad AJ, Moosig F, Novikov P, Pagnoux C, Radice A, Sada KE, Segelmark M, Shoenfeld Y, Sinico RA, Specks U, Terrier B, Tzioufas AG, Vaglio A, Zhao MH, Cohen Tervaert JW; European EGPA Study Group. , International Consensus on ANCA Testing in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Am J Respir Crit Care Med Online* ahead of print. 2020
72. 坂東政司, IPF の診断・治療ガイドライン: 国際比較を踏まえて呼吸器内科 38547-553 2020
73. Takafumi Tomizuka , Hirotohi Kikuchi , Kurumi Asako , Daisuke Tsukui , Yoshitaka

- Kimura , Yoshinao Kikuchi , Yuko Sasajima , Hajime Kono, Is Kimura's disease associated with juvenile temporal arteritis? A case report and literature review of all juvenile temporal arteritis cases. *Mod Rheumatol Case Rep*5(1)123-1292021
74. Yamauchi H, Bando M, Shinozaki-Ushiku A, Ogura T, Takemura T, Sato M, Hagiwara K, Is unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia a result of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis? *Respir Investig*58502-5052020
75. Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, Hamada H, Miura M, Mitani Y, Tsuda E, Nakajima H, Matsuura H, Ikeda K, Nishigaki K, Suzuki H, Takahashi K, 他 11 名, Japanese Circulation Society Joint Working Group : JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circ J*841348 -1407 2020
76. Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, Tanemoto K, Hasegawa H, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, Miyata T, Yamada H, Yoshida A, Wada T, Inoue Y, Uchida HA, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, Shigematsu K, Suematsu E, Sueyoshi E, Sugihara T, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tsutsumino M, Dobashi H, Nakaoka Y, Nagasaka K, Maejima Y, Yoshifuji H, Watanabe Y, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamauchi-Takahara K, Murohara T, Momomura SI; JCS Joint Working Group. , JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome - Digest Version. *Circ J*. 84(2)299-3592020
77. Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, Tanemoto K, Hasegawa H, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, Miyata T, Yamada H, Yoshida A, Wada T, Inoue Y, Uchida HA, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, Shigematsu K, Suematsu E, Sueyoshi E, Sugihara T, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tsutsumino M, Dobashi H, Nakaoka Y, Nagasaka K, Maejima Y, Yoshifuji H, Watanabe Y, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamauchi-Takahara K, Murohara T, Momomura SI; JCS Joint Working Group. , JCS 2017 guideline on management of vasculitis syndrome-digest version. *Circulation Journal* 84(2)299-3592020
78. Nakaoka Y*, Isobe M, Tanaka Y, Ishii T, Ooka S, Niino H, Tamura N, Banno S, Yoshifuji H, Sakata Y, Kawakami A, Atsumi T, Furuta S, Kohsaka H, Suzuki K, Hara R, Maejima Y, Tsukamoto H, Takasaki Y, Yamashita K, Okada N, Yamakido S, Takei S, Yokota S, and Nishimoto N. , Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomised controlled phase 3 TAKT study. *Rheumatology (Oxford)*. 59(9)2427-2434. 2020
79. Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, Ishii T, Ooka S, Niino H, Tamura N, Banno S, Yoshifuji H, Sakata Y, Kawakami A, Atsumi T, Furuta S, Kohsaka H, Suzuki K, Hara R, Maejima Y, Tsukamoto H, Takasaki Y, Yamashita K, Okada N, Yamakido S, Takei S, Yokota S, Nishimoto

- N., Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. *Rheumatology* 59(9) 2427-2434 2020
80. Keino H, Watanabe T, Nakayama M, Komagata Y, Fukuoka K, Okada AA., Long-term efficacy of early infliximab-induced remission for refractory uveoretinitis associated with Behçet's disease. *Br J Ophthalmol*. Online ahead of print 2020
81. Nagasawa T, Miura K, Kaneko N, Yabuuchi T, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Hisano M, Hattori M., Long-term outcome of renal transplantation in childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Pediatric Transplantation* 24e13656, 2020
82. Gon Y, Yoshifuji H, Nakajima T, Murakami K, Nakashima R, Ohmura K, Mimori T, Terao C., Long-term outcomes of refractory Takayasu arteritis patients treated with biologics including ustekinumab. *Mod Rheumatol* 31(3) 678-683 2020
83. Kiyotaka Nagahama, M. D., Ph. D.; Aya Isomura, M. D., Ph. D.; Hiroaki Shimoyamada, M. D., Ph. D.; Shintaro Masuko, M. D.; Nagahama K, Isomura A, Shimoyamada H, Masuko S, Shimoda S, Karube M, Komagata Y, Kaname S, Shibahara J., Membranous nephropathy with masked polyclonal IgG deposits associated with primary Sjogren's Syndrome. *CEN Case Rep*. 10(1) 53-58 2020
84. Shirai T, Komatsu H, Sato H, Fujii H, Ishii T, Harigae H., Migratory Aortitis Associated with Granulocyte-colony-stimulating Factor. *Intern Med* 59(12) 1559 2020
85. Shibata Y, Fukuoka K, Yokota R, Lee H, Sayo H, Ikegaya N, Mori K, Yamamoto J, Isomura A, Nagahama K, Shimoyamada H, Kawakami T, Komagata Y, Kaname S., Nephrotic syndrome due to minimal change disease superimposed to anti-glomerular basement membrane antibody positive glomerulonephritis: a case report. *BMC Nephrol*. 21283 2020
86. 宮崎龍彦, 小林一博, 新居俊典, 酒々井夏子, 石津明洋, 武曾惠理, 小川弥生, 中沢大悟, 黒川真奈絵., OMAAVの上気道生検組織の病理学的特徴. 第25回日本血管病理研究会 61(1) 1-2 2021
87. Daisuke Tsukui, Yoshitaka Kimura, Hajime Kono, Pathogenesis and pathology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis *Journal of Translational Autoimmunity* vol4 2021
88. Arita Y, Nakaoka Y, Eda Y, Kitabayashi K, Hasegawa S., Perioperative Management of Takayasu Arteritis for Cardiac Surgery in a Patient Treated With Tocilizumab. *J Am Coll Cardiol Case Rep*. 2 (15) 2363- 2367 2020
89. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, Hawley CM, Khalidi N, Floßmann O, Wald R, Girard LP, Levin A, Gregorini G, Harper L, Clark WF, Pagnoux C, Specks U, Smyth L, Tesar V, Ito-Ihara T, de Zoysa JR, Szczeklik W, Flores-Suárez LF, Carette S, Guillevin L, Pusey CD, Casian AL, Brezina B, Mazzetti A, McAlear CA, Broadhurst E, Reidlinger D, Mehta S, Ives N, Jayne DRW; PEXIVAS Investigators., Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 382622-631 2020
90. Abe Y, Yamaji K, Endo Y, Kusaoi M, Nakano S, Yang KS, Tada K, Tsuda H, Tamura N., Plasma exchange therapy to reduce mortality in Japanese patients with diffuse alveolar hemorrhage and microscopic polyangiitis.

- Therapeutic apheresis and dialysis
24(2)208-2142020
91. Haruki Watanabe, Ken-Ei Sada, Yoshinori Matsumoto, Masayoshi Harigai, Koichi Amano, Shouichi Ujimoto, Hiroaki Dobashi, Yukio Yuzawa, Kunihiro Yamagata, Eri Muso, Yoshihiro Arimura, Hirofumi Makino., Rationale of Concomitant Cyclophosphamide for Remission-Induction in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Propensity Score-Matched Analysis of Two Nationwide Prospective Cohort Studies. *Mod Rheumatol*. 31(1)205-213. 2020
92. Keisuke Ono, Mitsumasa Kishimoto, Teppei Shimasaki, Hiroko Uchida, Daisuke Kurai, Gautam A Deshpande, Yoshinori Komagata, Shinya Kaname, Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open*. 6e0013502020
93. Kitazawa T, Yoshino Y, Asako K, Kikuchi H, Kono H, Ota Y., Recent increase in non-tuberculous mycobacterial infection in patients with connective tissue diseases in Japan *J Infect Chemother*. 26(9)941-9452020
94. Mutoh T, Ishii T et al, Refractory Takayasu arteritis successfully treated with rituximab: case-based review *Rheumatol Int* 39(11)19892019
95. Kobayashi T, Ayusawa M, Suzuki H, Abe J, Ito S, Kato T, Kamada M, Shiono J, Suda K, Tsuchiya K, Nakamura T, Nakamura Y, Nomura Y, Hamada H, Fukazawa R, Furuno K, Matsuura H, Matsubara T, Miura M, Takahashi K: , Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (6th revised edition). *Pediatr Int* 60(11)1135 -1138 , 2020
96. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Aljanyousi R, Andrews J, Bruchfeld A, Camilleri B, Carette S, Cheung CK, Derebail V, Doulton T, Forbess L, Fujimoto S, Furuta S, Gewurz-Singer O, Harper L, Ito-Ihara T, Khalidi N, Klocke R, Koenig C, Komagata Y, Langford C, Lanyon P, Luqmani RA, Makino H, McAlear C, Monach P, Moreland LW, Mynard K, Nachman P, Pagnoux C, Pearce F, Peh CA, Pusey C, Ranganathan D, Rhee RL, Spiera R, Sreih AG, Tesar V, Walters G, Weisman MH, Wroe C, Merkel P, Jayne D; RITAZAREM coinvestigators; RITAZAREM co-investigators. Smith RM, et al. , Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 79(12)1243-12492020
97. Takeyama Y, Rituximab maintenance therapy for patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Japan. *Mod Rheumatol* 31(2)408-4162021
98. Yoshifuji H, Chikashi T. , Roles of cytotoxic lymphocytes and MIC/LILR families in pathophysiology of Takayasu arteritis. *Inflamm Regen* 40(9) epub, doi: 10.1186/s41232-020-00119-62020
99. Kimura Y, Yanagida T, Onda A, Tsukui D, Hosoyamada M, Kono H., Soluble Uric Acid Promotes Atherosclerosis via AMPK (AMP-Activated Protein Kinase)-Mediated Inflammation *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 40(3)570-5822020
100. Ota H, Sato C, Igarashi A, Inoue S, Masuda S, Ishizu A, Watanabe M. , Spontaneously regressed granulomatosis with polyangiitis: a case report. *Respiratory Invest* 9(3)372-3762021
101. Mikiya Kato, Risa Wakiya, Tomohiro Kameda, Kousuke Inoue , Tadashi Sofue, Yusuke Ushio, Koichi Sugihara, Shusaku Nakashima, Hiromi Shimada, Mai Mahmoud Fahmy Mansour ,

- Norimitsu Kadowaki , Hiroaki Dobashi ., The development of rapidly progressive glomerulonephritis associated with both antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and anti-glomerular basement membrane nephritis in the course of nontuberculous mycobacterium infection: a case report. *BMC Rheumatol.* 4(1)682020
102. Tani Y, Kishi T, Miyamae T, Kawamoto M, Kawaguchi Y, Taniguchi A, Yamanaka H. ., The evaluation of gene polymorphisms associated with autoinflammatory syndrome in patients with palindromic rheumatism complicated by intermittent hydrarthrosis. *Clin Rheumatol* Mar;39(3)841–845. 2020
103. Sato W, Yokouchi Y, Oharaseki T, Asakawa N, Takahashi K: , The pathology of Kawasaki disease aortitis: a study of 37 cases. *Cardiovasc Pathol* 511073032021
104. Kobayashi M, Matsumoto Y, Satomi H, Tateishi A, Ohya M, Ito I, Kanno H, The ratio of CD163-positive macrophages to Iba1-positive macrophages is low in the intima in the early stage of cutaneous arteritis. *Immunologic Res.* 68 (3)152–1602020
105. Saito S, Okuyama A, Okada Y, Shibata A, Sakai R, Kurasawa T, Kondo T, Takei H, Amano K, Tocilizumab monotherapy for large vessel vasculitis: Results of 104-week treatment of a prospective, single-center, open study *Rheumatology* 59(7)1617 – 16212020
106. Sada KE, Ohashi K, Asano Y, Hayashi K, Morishita M, Watanabe H, Matsumoto Y, Fujimoto S, Takasaki Y, Yamagata K, Banno S, Dobashi H, Amano K, Harigai M, Arimura Y, Makino H; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS) and the Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan., Treatment-related damage in elderly-onset ANCA-associated vasculitis: safety outcome analysis of two nationwide prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther.* 22(1)2362020
107. Yusuke Ushio , Risa Wakiya , Mikiya Kato , Tomohiro Kameda , Shusaku Nakashima , Hiromi Shimada , Mai Mahmoud Fahmy Mansour , Koichi Sugihara , Takenori Miyashita , Norimitsu Kadowaki , Hiroaki Dobashi ., Two cases of refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis wherein mepolizumab was effective against pulmonary and ear lesions. *Modern Rheumatology Case Reports.* 181–102020
108. Ishizaki J, Takemori A, Horie K, Hiraoka D, Suemori K, Matsumoto T, Sada KE, Amano K, Harigai M, Arimura Y, Makino H, Takenaka K, Takemori N, Hasegawa H; Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and the Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan., Usefulness of tissue inhibitor of metalloproteinase 1 as a predictor of sustained remission in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther* 23(1)912021
109. Kikuchi R, Tsuboi N, Sada KE, Nakatochi M, Yokoe Y, Suzuki A, Maruyama S, Murohara T, Matsushita T, and Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan; Amano K, Atsumi T, Takasaki Y, Ito S,

- Hasegawa H, Dobashi H, Ito T, Makino H, Matsuo S, Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and VEGF-A165b are associated with time to remission of granulomatosis with polyangiitis in a nationwide Japanese prospective cohort study *Ann Clin Biochem* 58(2)86 - 942021
110. 石井智徳, 大型血管炎に対するトシリズマブ療法 *リウマチ科* 61(4)3312019
111. 坂東政司, 間質性肺炎の包括的管理 薬物療法 *日呼吸ケアリハ会誌* 2938-412020
112. 大西 康博, 内田 治仁, 巨細胞性動脈炎のサブセット-国際観察コホートからのデータ *リウマチ科* 第 65 巻第 1 号 96-1002021
113. 藤井隆夫, 結節性多発動脈炎 (PAN) *日本医事と臨床* 70336- 3392021
120. 神山 裕二, 西村 謙一, 大西 愛, 服部 成良, 村瀬 絢子, 原 良紀, 伊藤 秀一, 消化器症状が長期に持続した川崎病ショック症候群. *横浜医学* 71(2)77-822020
121. 中岡良和. , 心筋炎. *日本医師会雑誌*. 149 (特別号 2) 253-2562020
122. 厚生労働省 診療の手引き検討委員会 加藤康幸、足立拓也、鮎沢 衛、氏家無限、大曲貴夫、川名明彦、忽那賢志、小谷 透、西條政幸、徳田浩一、橋本 修、馳 亮太、藤田次郎、藤野裕士、迎 寛、倭 正也、横山彰仁、日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会、勝田友博、菅 秀、津川 毅, 新型コロナウイルス COVID-19 診療の手引き第 3 版 2020.9
123. 伊藤 秀一, 新型コロナウイルス感染症は川崎病をひき起こすのか?-小児多臓器系炎症症候群と川崎病. *循環器内科* 89(2)202-2112021,
124. 伊藤 秀一, 川崎病の今 急性期の治療 *血漿交換小児内科* 53(1)113-118. 2021
125. 福田 清香, 今野 裕章, 松本 峻, 灘 大志, 新報 501441
114. 中岡良和. , 血管炎とサイトカインストームの関連性. *実験医学* 39(4) ,546-5512021
115. 藤井隆夫, 顕微鏡的多発血管炎と MPO-ANCA 関連間質性肺炎 *リウマチ科* 6561-66
116. 藤井隆夫, 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) *内科* 125866
117. 中岡良和. , 高安動脈炎・巨細胞性動脈炎・バージャー病. *生体の科学*. 71(5)480-4812020
118. 中岡良和. , 高安動脈炎の病態と新規治療戦略. *循環器病研究の進歩*. 6082-902020
119. 渡部芳子, 指定難病最前線 高安動脈炎新薬
- 岩本 眞理, 伊藤 秀一. , 川崎病診断の手引き(版)が診断に及ぼす影響. *日本小児科学会雑誌* 124(10)1484-1489. 2020
126. 中岡良和. , 大型血管炎の診断と治療. *日本内科学会雑誌*. 109 (9) 1828-1835, 2020
127. 内田 治仁, 特集 血管炎症候群を理解する 診る 2 大型血管炎をいかに診断するか? *Heart View* 第 24 巻第 8 号 687-6922020
128. 三浦 大, 鮎澤 衛, 伊藤 秀一, 池田 俊也, 金井 貴志, 小林 徹, 鈴木 啓之, 濱田 洋通, 深澤 隆治, 山村 健一郎, 宮田 功一, 横山 詩子, 市田 露子, 寺井 勝, 三谷 義英. , 日本小児循環器学会川崎病急性期治療のガイドライン *日小循誌* 36(S1)S1. 1-S1. 292020
129. 駒形嘉紀, 補体の代替経路と ANCA 関連血管炎 *リウマチ科* 64232-2382020
2. 学会発表
各研究分担者の報告書を参照
- H. 知的財産権の出願・登録
なし

Ⅲ. 分担研究報告

【大型血管炎臨床分科会】

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班
分担研究報告書

大型血管炎臨床分科会報告

研究分担者（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：

中岡 良和 国立研究開発法人国立循環器病研究センター 研究所血管生理学部 部長
石井 智徳 東北大学病院 臨床研究推進センター 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 教授
杉原 毅彦 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 非常勤講師
新納 宏昭 九州大学大学院医学研究院 医学教育学 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 川崎医科大学医学部 生理学1教室 特任講師

研究協力者：

赤澤 宏 東京大学医学部附属病院 循環器内科 講師
有田 陽 地域医療機能推進機構（JCHO）大阪病院 循環器内科 医長
石崎 淳 愛媛大学 医学部（第一内科（血液・免疫・感染症内科学）） 講師
伊藤 秀一 横浜市立大学医学部 小児科学 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
根田 直子 東京女子医科大学医学部 膠原病リウマチ内科 助教
清水 優樹 名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学 助教
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
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
永渕 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
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
重松 邦広 国際医療福祉大学医学部 三田病院血管外科 教授
真鍋 侑資 国立研究開発法人国立循環器病研究センター 研究所血管生理学部 流動研究員
岩橋 徹 東京医科大学医学部心臓血管外科 講師

研究要旨 疫学調査を実施することで大型血管炎に関するエビデンスを集積して、診断・治療のガイドラインの作成・改良を進める。本研究活動を通じて、医療者や患者に対して大型血管炎に関連する最新の情報を発信することで、社会への大型血管炎に関する疾患情報の啓発と普及を進める。

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 患者はデータクレンジング後の 129 名について、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。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・クレンジング後の総数 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。また、新たに厚生労働省から 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、以前の臨床個人調査票データとの比較・検討を試みる。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に関する調査する。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疫学研究を、難治性疾患の継続的な疫学データの収

集・解析に関する研究班と共同で実施した。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、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。小児血管炎研究グループでは、⑥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て、⑦小児高安動脈炎のトシリズマブ使用実態を把握する。⑧AMED 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、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 法を使用して意見統一した。

(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について、関連学会に承認を依頼して、厚生労働省に提出した。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 : 2019 年 3 月 31 日をもって新規登録は終了となっており、最終的に 191 例 (TAK70 例、GCA121 例) が登録されて、3 年間フォローされて順次解析も進められる予定である。後ろ向き研究 : 合計 311 例 (TAK166 例、GCA145 例) が登録された。GCA 初発患者の臨床

像を解析し、本邦の GCA の特徴と大動脈病変が治療反応性予測因子となることを Arthritis Res Ther 誌に報告した。また、大動脈本幹病変を合併しない鎖骨下動脈病変合併例は治療反応性が良好であったことも見出した。詳細は別に分担研究報告書「本邦における巨細胞性動脈炎に対する治療の実態と有効性、安全性に関する研究」で記載した。TAK 初発患者 129 例を解析すると、男女比は 1:5 で、40 歳未満発症が多いが 40 歳以上で発症した患者も約 3 割存在した。観察 3 年間での死亡例は 3 例のみであった。平均初期 PSL 投与量は 35mg/日 (0.67mg/kg/日) であった。治療開始から 2 年間のうちに、約 9 割の患者が寛解に到達した。沼野分類別の寛解率は、特に差を認めなかった。約 8 割の患者になんらかの大動脈病変に伴う症状を認めた。5 割以上の患者において、頸動脈、左鎖骨下動脈、大動脈弓、下行大動脈への有意な画像所見を認めた。狭窄病変よりも壁肥厚を多く認めた。右鎖骨下病変がある患者はない患者に比べて、初回寛解までの到達期間が有意に遅かった ($p < 0.05$)。40 歳以下の若年発症 TAK 患者と 41 歳以上発症 TAK 患者において、寛解率や CRP など臨床情報に有意な差は認めなかった。HLA-B52 陽性 TAK 患者は、陰性患者と比べて初回寛解までの到達期間が有意に遅かった ($p < 0.05$)。初期治療 (治療開始 2 週間以内) に免疫抑制剤使用の有無で、初回寛解到達率に差は認めなかった。この 2 群においては、PSL 初期投与量にも差がなかった。治療開始後 24 週目の時点まで観察できた 120 人のうち 46 人において後遺症が見られた。治療開始後 104 週目においてもその割合は有意に変化しなかった。

③臨床個人調査票解析：これまで TAK 患者の就職率が罹病期間に関わらず 50%未満であることを見出ししていたが、更に患者の現在の年齢別で就職率を算出し直して、政府発表の日本人の就職率 (男女別) と比較した。女性患者では、25~74 歳の区間で一般日本人女性の就職率よりも有意に就職率が低かったのに対して、男性患者では全年齢区間で一般日本人男性の就職率と差はなかった。バージャー病の解析結果を論文化し、

Circulation Journal 誌に掲載された。

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：大型血管炎臨床分科会メンバーにて CRF 調査項目に関する意見交換をメールアンケート及び 11 月 9 日の WEB ミーティングで行った。これをもとに、現在調査項目の選定を進めており、プロトコール確定後、まず基幹施設の国立循環器病研究センターにて倫理申請して承認を得て、順次、研究班内各施設で倫理申請をして頂く予定である。

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：一次調査では 3495 施設のうち 1960 施設 (56.1%) から回答を得た。全国患者数推計値は TAK5, 320 名 (95%信頼区間 4, 810-5, 620 名), GCA3, 200 名 (95%信頼区間: 3, 830-3, 570 名) であった。二次調査では一次調査登録患者の約半数から回答を得た。TAK, 若年発症 TAK (<18), 成人発症 TAK (≥ 18), GCA それぞれにおいて、男女比はそれぞれ 1 : 5.9, 4.6 : 1, 5.3 : 1, 1 : 1.9 だった。若年発症 TAK は成人発症 TAK と比較し、総頸～内頸動脈, 腹部下行大動脈, 腎動脈, 腹腔動脈, 上腸管動脈の罹患が多かった ($P < 0.001$)。GCA は成人発症 TAK と比較し、側頭動脈, 鎖骨下動脈, 腕頭動脈, 腋窩～上腕動脈, 腸骨～大腿動脈の罹患が多かった ($P < 0.001$, 腸骨～大腿動脈は $P = 0.001$)。成人発症 TAK は GCA と比較し、冠動脈, 肺動脈, 上行大動脈, 大動脈弓, 胸部下行大動脈, 腎動脈, 腹腔動脈, 上腸間膜動脈の罹患が多かった。GCA の大動脈病変合併例は全体の約 5 割だった。GCA 全体の鎖骨下動脈病変を持つ例は全体の約 3 割, 大動脈病変合併例では約 6 割だった。

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症例を蓄積中である。2020. 11. 7 現在、倫理委員会承認 18 施設、登録 30 症例、39 妊娠。出産年齢 33 才、罹病期間 8 年 (いずれも中央値)。妊娠前治療として、25 妊娠 (65.8%) でプレドニゾロンが投与されており、中央値で 7mg (4-13mg) / 日であった。生物学的製剤はインフリキシマブ 3 妊娠、トシリズマブ 3 妊娠で、妊娠判明後それぞれ 1 妊娠ずつ中止されていた。人工中絶 1 例を除く 38 妊娠で生産児が

得られ、妊娠経過中の原疾患の再燃は1例、合併症は高血圧が最多で9例。8/38例(21.0%)が早産で、10例(26.3%)が低出生体重児であったが、全例出生体重2,000g以上で出生後の児の重篤な異常はなく、確認できた34児のうち、28例(82.3%)が完全または混合で母乳栄養が可能であった。妊娠経過中の原疾患の再燃は1例のみで、出産後の増悪は5例(13.1%)に認められた。⑦小児高安動脈炎のトシリズマブ使用実態把握：日本小児科学会調査検討小委員会・日本小児リウマチ学会教材作成ワーキンググループにて作成予定の「小児リウマチ疾患へのトシリズマブ治療の理論と実際(仮)」において、小児TAK症例における投与例について、症例集を分担執筆し、TCZ使用における有効性、安全性、使用上の留意点などを明確に抽出して、共有する予定である。⑧患者代表3人と本研究班のメンバーからなるグループでDelphi法での意見統一を行い、日常診療で評価可能な寛解基準と治療目標、治療目標達成に向けた治療戦略の暫定案を作成した。

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)：疫学調査研究での後ろ向きコホートでは、GCA新規発症例の解析から本邦のGCA治療の現状が明らかとなり、大動脈病変の臨床的意義が本研究により明確になった。また、TAK新規発症例の解析からは、我が国のエキスパートによるTAK診療の現状として、初期治療開始後2年のうちには9割が一度は寛解に到達していることも明らかとなった。観察期間中に手術をした症例は1例(Bentall術)のみであり、比較的早期に診断がついたTAK患者群を解析している可能性が考えられる。③臨床個人調査票解析：女性患者の就職率が低い理由については、まず、男女別の社会的状況を検討すると専業主婦をしているためであった。そこで、2つの仮説を立てた。1) 女性患者の重症度が高いために就職率が下がる。2) 重症度自体に性差はないが社会的理由で正規雇用を断念し主婦となっ

ている。今後、男女別の重症度を検討していく。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：TAKは特定疾患治療研究事業56疾患の登録状況より2001年から10年間で7,779人、発症年齢中央値は35歳と報告されている。アンケートによる調査を行われたことはない。寛解例や軽症例など医療経済上の利益がなく登録されなかった例もあると推測されるが、本研究では既報と比較し推計人数は少なかった。発症年齢も低かったことから、当時GCAが56疾患に含まれていなかったためにTAKとして登録されていた例の他、大動脈病変合併例をTAKとして診断していた例が含まれていたと考える。GCAは1998年にアンケートによる全国疫学調査が実施されており、690人と推定、発症平均年齢は71.5と報告されている。本研究では1998年より推計人数が増えているが、上記のごとく当時TAKとして管理・診断されていた例があると考えると単純に患者が増加したと断定はできない。GCAの認知度が向上したため、GCAと診断された患者数が増加した可能性もある。なお、1998年と2017年の65歳以上の人口に対するGCA患者の割合はそれぞれ0.003%と0.01%であり、高齢化だけでは説明できない。若年発症TAKと成人発症TAKの罹患血管を比較した大規模な研究は少ないが、総頸動脈と腹腔動脈以下の病変が多いとの報告があり、本研究でも同様だった。最近ではGCAの5~6割に大動脈病変が合併すると報告されており、本研究でも同様だった。2019年にGCAは胸腹大動脈から鎖骨下動脈まで広く病変を認めるが、腎動脈、腹腔動脈、腸間膜動脈はTAKが多いと報告されており、本研究でも同様だった。広く認識されているようにTAKの側頭動脈病変は稀で、GCAの冠動脈・肺動脈病変は稀だった。GCAは成人発症TAKに比べ腋窩動脈~上腕動脈および大腿動脈の第一分枝以降の病変が多かったが、これら第一分枝以降の血管について大規模に両疾患を比較した報告はない。⑥⑦小児血管炎研究グループの研究：小児血管炎研究の活動は全般に順調に進んでいる。⑧今後の大型血管炎の診療ガイドライン改定にむけた寛解基準と

治療指針の暫定版を作成した。今後本研究班で行っているコホートでバリデーションを行う。

今後の大型血管炎臨床分科会活動を通して、疫学的情報のアップデートにより、上記疾患の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂準備を進める。

E. 結論

小児から成人まで多角的に大型血管炎とバージャ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を集積出来ている。今後も研究を継続して、我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する。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Arita Y, Nakaoka Y, Eda Y, Kitabayashi K, Hasegawa S. Perioperative Management of Takayasu Arteritis for Cardiac Surgery in a Patient Treated With Tocilizumab. *J Am Coll Cardiol Case Rep*. 2020 Dec, 2(15): 2363-2367
- Watanabe Y, Miyata T, Shigematsu K, Tanemoto K, Nakaoka Y, Harigai M; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS). Current Trends in Epidemiology and Clinical Features of Thromboangiitis Obliterans in Japan – A Nationwide Survey Using the Medical Support System Database. *Circ J*. 2020 Sep 25;84(10):1786-1796.
- Nakaoka Y*, Yamashita K, Yamakido S. Comment on: Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study: reply. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9): e48-e49.
- Nakaoka Y*, Isobe M, Tanaka Y, Ishii T, Ooka S, Niuro H, Tamura N, Banno S, Yoshifuji H, Sakata Y, Kawakami A, Atsumi T, Furuta S, Kohsaka H, Suzuki K, Hara R, Maejima Y, Tsukamoto H, Takasaki Y, Yamashita K, Okada N, Yamakido S, Takei S, Yokota S, and Nishimoto N. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomised controlled phase 3 TAKT study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2427-2434.
- Sugihara T, Hasegawa H, Uchida HA, Yoshifuji H, Watanabe Y, Amiya E, Maejima Y, Konishi M, Murakawa Y, Ogawa N, Furuta S, Katsumata Y, Komagata Y, Naniwa T, Okazaki T, Tanaka Y, Takeuchi T, Nakaoka Y, Arimura Y, Harigai M, Isobe M; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS). Associated factors of poor treatment outcomes in patients with giant cell arteritis: clinical implication of large vessel lesions. *Arthritis Res Ther*. 2020 Apr 7;22(1):72.
- Mutoh T, Shirai T, Ishii T et al. Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis. *Nat Commun*. 11(1), 1253-. 2020
- Shirai T, Shirota Y, Fujii H, Ishii T, Harigae H. Four distinct clinical phenotypes of vasculitis affecting medium-sized arteries. *Scand J Rheumatol*. 48(4), 308, 2019
- Hada Y, Uchida HA, Mukai T, Kojima F, Yoshida M, Takeuchi H, Kakio Y, Otaka N, Morita Y, Wada J, Inhibition of Interleukin-6 Signaling Attenuates Aortitis, Left Ventricular Hypertrophy and Arthritis in Interleukin-1 Receptor Antagonist Deficient Mice. *Clin Sci (Lond)*. 2020 134 2771-2787.
- Yoshifuji H, Terao C. Roles of cytotoxic lymphocytes and MIC/LILR families in

pathophysiology of Takayasu arteritis. *Inflamm Regen.* 2020;40:9.

• Gon Y, Yoshifuji H, Nakajima T, Murakami K, Nakashima R, Ohmura K, Mimori T, Terao C. Long-term outcomes of refractory Takayasu arteritis patients treated with biologics including ustekinumab. *Mod Rheumatol.* 2020 Aug 19:1-6.

• Hiraoka D, Ishizaki J, Horie K, Matsumoto T, Suemori K, Takenaka K, Hasegawa H. Giant Cell Arteritis Presenting with Ptosis and Diplopia. *Intern Med.* 2021 Feb 15. doi: 10.2169/internalmedicine.6521-20.

• Saida K, Kamei K, Hamada R, Yoshikawa T, Kano Y, Nagata H, Sato M, Ogura M, Harada R, Hataya H, Miyazaki O, Nosaka S, Ito S, Ishikura K. A simple, refined approach to diagnosing renovascular hypertension in children: A 10-year study. *Pediatr Int.* 2020; 62(8):937-943. doi: 10.1111/ped.14224. Epub 2020 Jul 23.

• Suzuki J, Shimizu Y, Tsuzuki K, Pu Z, Narita S, Yamaguchi S, Katagiri T, Iwata E, Masutomi T, Fujikawa Y, Shibata R, Murohara T. No influence on tumor growth by intramuscular injection of adipose-derived regenerative cells: safety evaluation of therapeutic angiogenesis with cell therapy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021 Jan 1;320(1):H447-H457.

• Shimizu Y, Kondo K, Fukumoto Y, Takamura M, Inoue T, Nagata T, Akashi YJ, Yamada Y, Kuwahara K, Kobayashi Y, Shibata R, Murohara T, and on behalf of the T-AMTG. Rationale and Design of Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation Using Adipose-Derived Regenerative Cells in Patients With Critical Limb Ischemia — TACT-ADRC Multicenter Trial —. *Circulation Reports* 2: 531-535, 2020.

• Isobe M, Maejima Y, Saji M, Tateishi U. Evaluation of tocilizumab for intractable

Takayasu arteritis and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for detecting inflammation under tocilizumab treatment. *J Cardiol.* 77(5):539-544, 2021

• Miyamae T, Kawabe T. Non-Criteria Manifestations of Juvenile Antiphospholipid Syndrome. *J. Clin. Med.* 2021, 10(6),1240.

• 中岡良和. 大型血管炎の診断と治療. 日本内科学会雑誌. 109 (9) , 1828-1835, 2020

• 真鍋侑資, 中岡良和. 大型血管炎の内科的治療のポイント. *Heart View.* 24(8), 748-755, 2020

• 中岡良和. 高安動脈炎・巨細胞性動脈炎・バージャー病. *生体の科学.* 71(5), 480-481, 2020

• 中岡良和. 高安動脈炎の病態と新規治療戦略. *循環器病研究の進歩.* 60, 82-90, 2020

• 中岡良和. 血管炎とサイトカインストームの関連性. *実験医学* 39(4), 546-551, 2021

• 内田治仁. 特集 血管炎症候群を理解する 診る 2 大型血管炎をいかに診断するか?. *Heart View,* 24(8)、687-692, 2020

• 吉藤元. 大型血管炎. *カレントセラピー* 38(5): 445-9, 2020

• 吉藤元, 寺尾知可史. 大型血管炎はどのように発症するか? *Heart View* 24(8): 728-34, 2020

• 吉藤元, 寺尾知可史. 高安動脈炎・巨細胞性動脈炎の異同 —リウマチ性多発筋痛症との関連—. *Medical Practice* 38(3):405-409, 2021

• 渡部芳子, 【血管炎症候群を理解する】治す 大型血管炎の外科治療・血管内治療の現状と問題点. *Heart View.* 2020;24(8):756-61.

• 渡部芳子, 指定難病最前線 高安動脈炎. *新薬と臨床. 医薬情報研究所* 第70巻3号 p336-339, 2021

• 有田陽. 高安動脈炎の心臓血管手術での周術期をいかに管理するか? *Heart View.* 24(8), 776-780, 2020

• 伊藤 秀一. 新型コロナウイルス感染症は川崎病をひき起こすのか?-小児多臓器系炎症症候群と川崎

病. 循環器内科 2021, 89(2) : 202-211

- ・都築一仁, 清水優樹, 柴田玲, 室原豊明 透析患者 PAD の最前線. 再生医療 (2) 脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植 臨床透析 2020 年 7 月
- ・田村 夏子, 前嶋 康浩. 【リウマチ性疾患の病因・病態研究の進歩】高安動脈炎と MLX 遺伝子変異 リウマチ科. 63 (2): 196-201, 2020
- ・前嶋 康浩. 【血管炎症候群を理解する】診る: 大型血管炎の画像診断には何をを使うのが良いか? Heart View. 24 (8): 708-713, 2020

2. 学会発表

- ・中岡良和. 高安動脈炎の病因・診断・治療 Up-to-date. 第 5 回 JCVA 学術集会, 2020 年 6 月 20 日
- ・Nakaoka Y. Recent Advances in targeted therapy including Biologics in Takayasu arteritis. International Virtual Symposium on Takayasu Arteritis, Indian Rheumatology Association Vasculitis Group Web Seminar. 2020 年 7 月 26 日
- ・中岡良和. 大型血管炎の病因・診断・治療の最新情報. 第 84 回日本循環器学会学術集会 (ファイアーサイドセミナー11), 2020 年 7 月 28 日
- ・中岡良和. 大型血管炎の診断と治療. シンポジウム (血管性障害と内科疾患) 日本内科学会総会・講演会, 2020 年 8 月 9 日
- ・中岡良和. 高安動脈炎総論. 第 61 回日本脈管学会総会, 2020 年 10 月 14 日
- ・Nakaoka Y. An Emerging Treatment with anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal Antibody Tocilizumab for Takayasu Arteritis. Frontiers in Diagnosis and Treatment of Specific Aortic Diseases. (Plenary Session) 第 85 回日本循環器学会学術集会, 2021 年 3 月 27 日
- ・中岡良和. 大型血管炎の診断から最新の治療~IL-6 阻害療法を含めた高安動脈炎に対する新しい治療戦略. 第 85 回日本循環器学会学術集会 (ファイアーサイドセミナー15), 2021 年 3 月 27 日
- ・内田治仁. 高安動脈炎の最近の進歩 高安動脈炎患者の臨床状況—登録観察研究より—. 第 61 回日本脈管学会総会, 2020 年 10 月 14 日
- ・吉藤元. 高安動脈炎の外科的治療と残された課題: 高安動脈炎への血管内治療の是非・妊娠希望例の対応. 日本循環器学会 (トピックス:心臓外科1), 2020 年 7 月 31 日
- ・吉藤元. 高安動脈炎診療の update. 日本リウマチ学会 (シンポジウム 7: 全身性血管炎の病態と診療の update), 2020 年 8 月 17 日
- ・Yoshifuji H. Genetic Backgrounds and Pathology of Large Vessel Vasculitis. - Utility of IL-6 Inhibition Therapy -. 米国リウマチ学会, 2020 年 11 月 9 日
- ・吉藤元. 大型血管炎の診断から最新の治療~大型血管炎の分子学的・免疫学的メカニズム. 第 85 回日本循環器学会学術集会, 2021 年 3 月 27 日
- ・Sugihara T, Uchida HA, Yoshifuji H, Nakaoka Y. Evaluation of large-vessel vasculitis. The 22nd Asia Pacific League of Associations for Rheumatology, Oct 2020
- ・渡部芳子, 種本和雄. 高安動脈炎の外科治療の進歩. 第 61 回日本脈管学会総会 2020 年 10 月 14 日
- ・渡部芳子. 当院における近年のバージャー病患者と難病認定 第 48 回日本血管外科学会学術総会 2020 年 11 月 28 日
- ・清水優樹, 柴田玲, 室原豊明. 下肢血管再生治療の最前線. 第 20 回日本再生医療学会総会 (シンポジウム 36) 2021 年 3 月 11 日
- ・前嶋康浩. 褐色脂肪組織に発現する転写因子 MLX が高安動脈炎の病因に関与している可能性についての検討. 第 61 回日本脈管学会総会 (シンポジウム) 2020 年 10 月 14 日
- ・前嶋康浩. 高安動脈炎の診療における PET-CT の役割. 第 60 回日本核医学会学術総会 (シンポジウム) 2020 年 11 月 14 日
- ・Maejima Y. The critical role of single nucleotide polymorphism of mlx gene in the pathogenesis of large vessel vasculitis by

promoting brown adipose tissue-mediated inflammatory response in mice. 第85回日本循環器学会学術集会 2021年3月27日

・根田直子、宮前多佳子、中岡良和、針谷正祥. 高安動脈炎, 巨細胞性動脈炎 全国疫学調査第64回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020年8月17日.

・重松邦広、山本諭、折口信人、小櫃由樹生. 重症虚血誌に対するバイパス術-近年のガイドラインから考える. 第60回日本脈管学会総会 2020年10月13日

・真鍋侑資、中岡良和. Bentall手術および大動脈人工血管置換術後に吻合部仮性瘤をくり返した高安動脈炎に対して IL-6 阻害療法が有効であった症例. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会

H. 知的財産権の出願・登録

該当なし

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
分担研究報告書

バージャー病の臨床調査個人票解析に関する研究

研究分担者 渡部芳子 川崎医科大学 生理学1 特任講師

研究要旨 バージャー病に関する疫学調査を実施することでエビデンスを集積して、診断・治療のガイドラインの作成・改良を進める。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。新規申請患者89例について解析し、男性は77例(87%)、女性は12例(13%)、登録時の年齢は35-39歳が最多で50歳未満が53例(60%)、推定発症年齢はそれより中央値で1歳若く、50歳未満が65%だったが、女性の多くは登録時年齢も推定発症年齢も40歳以上だった。喫煙歴を有する者は82例(92%)、動脈硬化ないしその危険因子を有した患者は12例(13%)で、50歳未満でも4%にみられた。初診時の症状では、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(壊死を含む)を有した。逍遥性静脈炎を呈した患者は7%で、全例喫煙歴があった。上肢動脈の罹患は54%に、下肢動脈の罹患は69%にみられた。従来汎用されてきた塩野谷の診断基準を満たした患者は13%、Millsの基準を満たしたのは37%、Olinの基準を満たしたのは39%であった。本研究活動によって医療者や患者に対してバージャー病に関連する情報を発信することで、社会への疾患の啓発と普及を進める。

A. 研究目的

バージャー病は希少な難治性疾患であり、原因および診断方法や診断マーカー、ならびに治療法は未だ十分に確立されていない。一般診療医が正確にこれらの疾患の鑑別診断をして安全性・有効性の高い治療を選択できる様にするためには、最新の情報に基づく診療ガイドラインが必要である。診断基準に関しては現在いくつかの基準が利用されているが、わが国で従来用いられている基準も含め、提唱されてから数十年が経過している。診断には患者の実際の臨床像をより詳細に把握し、新しい知見を加味し、さらに各種診断技術の進歩や、環境などの時代的変遷にともなう患者背景の変化にも配慮する必要がある。そのためには、近年の日本におけるバージャー

病診断の実態、患者の発生頻度、および治療を受けている患者の臨床像などを調査することが求められる。そしてその結果を受けて、よりよい診断が行えるように診断基準を見直す必要がある。

本研究では、我が国のバージャー病の疫学について臨床個人調査票情報を中心に調査し、その臨床像と診療の実態の解明を進める。

B. 研究方法

2013-2014年度臨床調査個人票を解析した。データは、難治性血管炎調査研究班が研究課題として厚生労働省に申請し使用が許可された、バージャー病受給者の臨床調査個人票データベースを利用した。

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するために、難病センターHPの2000年から2014年の受給者数データ(The database of the Number of Recipient Certificates Issued for Specific Disease Treatment, Japan Intractable Disease Information Center. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>)を参照した。この期間においては、同一の診断基準が使用された。さらに、末梢動脈疾患患者のうちにバージャー病患者が占める割合を推定するために、政府が発表している患者調査における主傷病及び副傷病でみた推計患者数(Summary of patient survey. Japan Ministry of Health, Labor and Welfare; Portal site for Japanese Government Statistics [e-Stat]: 2008. <https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003027500>: 2011. <https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003071774>: 2014. <https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003128823>)を参照した。バージャー病の診断時の臨床像としては、2013-2014年度臨床調査個人票のうち、新規受給者の臨床データを解析した。全体像に加え、若齢発症者(登録時年齢50歳未満)と高齢発症者(登録時年齢50歳以上)、喫煙歴のある患者とない患者、男性と女性との比較も行った。なお、データベースに入力されていたデータは全受給者分ではなかった。

(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

【臨床個人調査票の解析】

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。また、末梢動脈疾患患者のうちにバージャー病患者が占める割合の推定値は、2008年においては7,789/108,900人(7.15%)、2011年においては7,282/111,300人(6.54%)、2014年においては7,043/115,100人(6.12%)で、こちらも漸減がみられた。

2013-2014年度の臨床調査個人票データとしては、全体で3,521人分(2013年度3,221人、2014年度1,007人、反復提出あり)が得られた。うち女性は13%で、推定発症年齢が50歳未満の患者は65%であった。

この中に98人分の新規申請のデータがあった。9例をデータの入力欠損のため除外し、89例について解析した。男性は77例(87%)、女性は12例(13%)だった。登録時の年齢は35-39歳が最多で50歳未満が53例(60%)、推定発症年齢はそれより中央値で1歳若く、50歳未満が65%だったが、女性の多くは登録時年齢も推定発症年齢も40歳以上だった。喫煙歴を有する者は82例(92%)で、年齢群間でも男女間でも、喫煙率と喫煙本数に差はなかった。動脈硬化ないしその危険因子を有した患者は12例(13%)で、50歳未満でも4%にみられた。動脈硬化ありの全4例は登録時年齢50歳以上で、50歳未満の2人は危険因子の保有のみであった。

初診時の症状では、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(壊死を含む)を有した。逍遥性静脈炎を呈した患者は7%で、全例喫煙歴があった。上肢動脈の罹患率は54%に、下肢動脈の罹患率は69%にみられた。罹患動脈について、最も多かったのは下腿動脈(58%)で、次いで前腕動脈(36%)、膝窩動脈(16%)であった。上肢にしか病変を有さない患者が28例(31%)みられた。重症度分類では、潰瘍や壊死を有さず、疼痛を含めた全症状が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%)、より重症(3度以上)の患者が50例(56%)であった。喫煙歴が無い患者は4例(57%)が1度だった。登録までに小切断を受けた患者が3例(3%)あった。従来汎用されてきた塩野谷の診断基準を満たした患者は13%。Millsの基準を満たしたのは37%、Olinの基準を満たしたのは39%であった。

以上の結果について論文を投稿し、Circulation Journal (vol. 84)に掲載された。

【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。

D. 考察

バージャー病の臨床個人調査票の解析によって、近年日本におけるバージャー病に関する疾病構造とその動向を示した。同時に、バージャー病患者の診断時の臨床像と、診断の実態を明らかにした。2000年から2014年の間に医療受給のために用いられたバージャー病診断基準は、厚生労働省が示した独自の基準であり、過去に塩野谷、Mills、Olinがそれぞれ提唱した基準と比較し、年齢や喫煙歴などを広く許容できるものであった。そのうえで、バージャー病日本における末梢動脈疾患患者に占めるバージャー病患者の割合はかねてより15~66%と論じられてきたのに対し、近年ではより低い割合であった。また、新規患者の人数から、わが国におけるバージャー病の発生率は0.11/10万人であると推定できた。推定有病率(2000年の7.95/10万人)は、難治性血管炎研究班による1993年バージャー病の推計有病率7-10/10万人と矛盾せず、今回提示した推定値はいずれも妥当であったと考えられる。女性の割合は1993年の調査では9.3%で、今回は13%に増加していたが、これには日本では近年は喫煙者の女性の割合が約1/4に増加したことが関連した可能性がある。

臨床症状は、喫煙歴の無い患者で軽症の傾向が見られたものの、年齢、性、喫煙歴による差異はなかった。したがって、高齢発症や女性、非喫煙者に対しても、バージャー病の可能性は考慮されるべきである。診断において、発症年齢が若齢であることや、動脈硬化の危険因子がないことを目安にするのは、閉塞性動脈硬化症との鑑別の補助にはなりうる。しかしながら、年齢が発症を制御する根拠はこれまで見つかっておらず、生活習慣の変化などから動脈硬化の危険因子の保有は近年では若齢化している。喫煙もまた、バージャー病の発症や進行に強く関与するものの、病因そのものとは言えないことが、現在の世界的な見解である。現代の患者に対し、従来の診断基準を用いた場合には、年齢や喫煙歴による除外の他に、症状が軽度のために除外される患者が多数あることが示された。

近年は四肢の虚血性疾患に対する認識が広まり、また、画像診断の技術が進歩し普及が進んだことで、より早期で軽症の患者を診断することが可能になっている。早期診断と治療のためには、診断にも柔軟な対応が求められる。

E. 結論

本研究活動を継続することによって、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ことが可能になると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

・[Watanabe Y](#), Miyata T, Shigematsu K, Tanemoto K, Nakaoka Y, Harigai M, Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS). Current Trends in Epidemiology and Clinical Features of Thromboangiitis

Obliterans in Japan - A Nationwide Survey Using the Medical Support System Database -. Circ J. Vol.84 No.10 (2020) p1786-1796.

・渡部芳子, 【血管炎症候群を理解する】治す 大型血管炎の外科治療・血管内治療の現状と問題点.

Heart View. 2020;24(8):756-61.

・渡部芳子, 指定難病最前線 高安動脈炎. 新薬と臨床. 医薬情報研究所 第 70 巻 3 号 p336-339, 2021

・渡部芳子, バージャー病, レイノー現象. 第 5 章 A 末梢動脈疾患 臨床循環器病学. 文光堂(東京) p314-316, 2021

2. 学会発表

・渡部芳子, 種本和雄 高安動脈炎の外科治療の進歩 第 61 回日本脈管学会総会 Web 開催 2020 年 10 月 14 日

・渡部芳子 当院における近年のバージャー病患者と難病認定 第 48 回日本血管外科学会学術総会 Web 開催 2020 年 11 月 28 日

H. 知的財産権の出願・登録

該当なし。

本邦における巨細胞性動脈炎に対する治療の実態と有効性、安全性に関する研究

研究分担者 杉原毅彦 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座 非常勤講師 

研究要旨 我が国の巨細胞性動脈炎(GCA)に対する診療・治療の実態を明らかにすることを目的とした後向き疫学調査を遂行した。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名を対象とした。平均年齢74歳、61.2%が頭痛、59.0%が側頭動脈の異常、23.7%が視力障害、4.3%が失明を認め、リウマチ性多発筋痛症を41.7%で認めた。52.5%が画像診断で大動脈病変を合併。119名が有効性の解析対象となり78名が寛解達成し再燃しなかった。統計解析では大動脈病変が治療反応性予測因子となった。本邦のGCA治療の現状が明らかとなり、大動脈病変の臨床的意義が本研究により明確になった。

A. 研究目的

本邦では1997年に行われた疫学調査でGCAの臨床像が解析された。その後、大型血管炎の画像診断技術の向上や治療法の開発があり、欧米からは新たな診療ガイドラインが示されたが、大型血管病変を合併する巨細胞性動脈炎(giant cell arteritis: GCA)の実態や治療指針は明らかになっていなかった。我が国の大型血管炎に対する診療・治療の実態を明らかにするため、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 難治性血管炎研究班(JPVAS: Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis)ではGCA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。本研究では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と有効性、安全性を評価することを目的とする。

B. 研究方法

JPVASコホートを使用した後ろ向き研究で、2007-

2014年に巨細胞性動脈炎と診断され、新たに副腎皮質ステロイド療法を開始した初発GCA患者139名の臨床情報を収集した。GCAの頭蓋領域と大動脈領域の活動性病変に伴う症状、徴候を網羅的に評価し、症状、徴候が6か月以上進行しないで不変の場合は活動性病変ではなくダメージと判定して寛解基準の定義を定めた。6ヶ月以上観察できた119名を対象に、寛解達成と寛解達成後の再燃を評価した。24週以内に寛解未達成の症例と寛解達成後再燃した症例を治療反応性不良群と定義した。副腎皮質ステロイド療法開始1年間で認めた入院を要する感染症、脳心血管病変、骨折、消化管出血、糖尿病悪化、精神病、緑内障、白内障に関する情報を収集した。(倫理面への配慮)

本研究は東京医科歯科大学を中央事務局として倫理審査委員会からの承認を受け(承認番号: M2000-2084-01)、参加した23の施設でも承認を受けて研究を実施した。

C. 研究結果

初発 GCA139 名の症状、徴候についての頻度を表 1 にまとめる。GCA に特徴的な臨床症状である、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あった。大動脈病変に関連した症状、徴候は、診断時に 25.9%に認め、画像所見で 50%程度に大動脈病変を認めた。大動脈病変を有する症例における頸動脈、鎖骨下動脈、大動脈本幹、肺動脈、腎動脈、腸骨動脈の病変の頻度を表 2 に示す。従来から指摘されているように、鎖骨下動脈、大動脈本幹の血管壁肥厚あるいは FDG-PET への取り込みで大動脈病変が診断されることが多く、動脈狭窄や大動脈瘤の頻度は比較的少なかった。頸動脈病変の頻度も比較的多いが、高安静脈炎で多い腎動脈、腹腔動脈、腸間膜動脈の頻度は少なかった。大動脈病変のみ合併する GCA も約 20%含まれていた。

GCA の診断は 50.4%が側頭動脈生検で確定され、21.6%が側頭動脈生検と大動脈病変の画像診断の両方、28.8%が側頭動脈生検で確定診断された。30.9%は大動脈病変の画像診断で確定診断され、18.7%は、大動脈病変なく側頭動脈生検で確定診断できていないが、厚労省の難病認定基準(1990 年の米国リウマチ学会分類基準)で診断された。

副腎皮質ステロイド (GC) 療法士免疫抑制薬 (トシリズマブ使用例はなし) で治療された初発 GCA 患者 119 名中、13 名が 24 週まで寛解未達成であった。9 名は寛解達成も 24 週未満で再燃した。24 週時点で 12 名は視力障害、7 名は上肢の症状徴候、1 名が頸部の症状徴候でダメージと判定されたが、寛解は達成し、97 名が 24 週で寛解達成していた。24 週以降 19 名が再燃し、78 名が寛解達成後再燃認めなかった。24 週までに寛解未達成であった 13 名中、3 名は大動脈病変の進行、8 名は臨床上症状なく CRP 高値の持続から大動脈病変の活動性ありと判断された。最終的な治療反応不良群は 41 名であった。

GC の使用量はプレドニゾロン換算で、治療反応良好例と不良例両群ともに平均 0.75mg/kg で開始され 12 週後も 0.35mg/kg であった。ベースラインでの免

疫抑制薬の頻度はそれぞれ 9%、15%で差はなく、寛解導入に併用された免疫抑制薬はメトトレキサート (MTX) 11.5%、26.8%、アザチオプリン (AZA) 5.1%、17.1%と治療反応性不良群で免疫抑制薬が多く使用される傾向にあった。コックス比例ハザードモデルによる多変量解析では、診断時に大動脈病変を認めると、治療反応性不良となるリスクがハザード比で 3.54 (95%信頼区間 1.52-8.24) と有意に高くなることが示された (表 3)。大動脈病変合併 GCA68 名のサブ解析では、33 名が 2 年後まで寛解達成し再燃しなかった。大動脈本幹病変を合併しない鎖骨下動脈病変合併例は治療反応性が良好であった。

有害事象の発現頻度を表 4 に示す。長期に副腎皮質ステロイド療法を継続することで予測される有害事象の発現を認めた。健康危険情報にあたるような予想外の有害事象の発現は報告されなかった。

D. 考察

本邦の GCA の臨床像が明らかになるとともに、診断時の大動脈病変の存在が、トシリズマブを使用しないで GC 治療を行った場合の治療反応性予測因子となることが示唆された。GCA は高齢者に多く、再燃も多いため、長期に副腎皮質ステロイド療法を継続することによる有害事象の発現を認めた。今後副腎皮質ステロイドの累積投与量を減らして、副腎皮質ステロイドの副作用を軽減できるような治療体系の開発が望ましいと考えられた。

現在継続中の前向き研究と今年度開始された難病プラットフォームによる前向きコホートでさらに検証を進め、今後、GCA の寛解基準、治療目標を明確にして、治療体系を確立していくことが必要と考えられた。

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示すことができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・Sugihara T, Hasegawa H, Uchida HA, Yoshifuji H, Watanabe Y, Amiya E, et al. Associated factors of poor treatment outcomes in patients with giant cell arteritis: clinical implication of large vessel lesions. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):72.

2. 学会発表

・Sugihara T, Hasegawa H, Uchida H, Yoshifuji H, Nakaoka Y, Watanabe Y, Amiya E, Konishi M, Katsumata Y, Komagata Y, Naniwa T, Okazaki T, Tanaka Y, Takeuchi T, Harigai M, Arimura Y and Isobe M. Characteristics and treatment outcomes of giant cell arteritis with large-vessel lesions in a nationwide, retrospective cohort study in Japan, American College of Rheumatology Annual Meeting, Nov 2017.

・杉原毅彦 臨床疫学研究に基づく大型血管炎の新知見, 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム, 2018年4月.

・Sugihara T, Uchida HA, Yoshifuji H, Maejima Y, Naniwa T, Katsumata Y, Okazaki T, Ishizaki J, Murakawa Y, Ogawa N, Dobashi H, Horita T, Tanaka Y, Furuta S, Takeuchi T, Komagata Y, Nakaoka Y, Harigai M. Patterns of large-vessel lesions and poor treatment outcomes in patients with large-vessel giant cell arteritis. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2021 Virtual, 2-5 June 2021 (発表予定) .

H. 知的財産権の出願・登録

なし

表1 日本人初発 GCA の診断時臨床像 (n=139)

年齢, mean \pm SD	73.8 \pm 7.7
女性	66.9%
体重, kg, mean \pm SD	50.9 \pm 10.4
GCA ACR 分類基準	78.4%
生検確定	50.4%
画像診断による大動脈病変	52.5%
頭蓋領域の症状・徴候	77.7%
頭痛	61.2%
側頭動脈異常	59.0%
顎跛行	36.0%
視力障害	23.7%
失明	4.3%
大動脈領域に症状・徴候	25.9%
頸部(血管痛、圧痛、血管雑音、跛行)	10.3%
上肢(血管雑音、跛行、脈拍減弱など)	11.8%
下肢(跛行、脈拍減弱)	3.0%
PMR	41.7%
CRP, mg/dl	7.2 (3.3-11.2)

表2 大動脈病変合併 GCA の画像所見

	Any lesions	壁の肥厚か FDG 取り込み	狭窄	瘤、拡張
左頸動脈, %	41.1	37.0	8.2	0
右頸動脈, %	32.9	31.5	2.7	0
椎骨動脈, %	8.2	5.5	6.8	0
腕頭動脈, %	31.5	30.1	2.7	0
左鎖骨下動脈, %	53.4	46.6	11.0	1.4
右鎖骨下動脈, %	43.8	39.7	8.2	0
左腋窩動脈, %	20.5	16.4	5.5	0
右腋窩動脈, %	16.4	15.1	0	1.4
肺動脈, %	1.4	0	1.4	0
上行大動脈, %	31.5	28.8	0	4.1
大動脈弓, %	47.9	47.9	0	2.7
下行胸部大動脈, %	49.3	47.9	0	0
腹部大動脈, %	53.4	53.4	0	2.7
腎動脈, %	6.8	2.7	2.7	1.4
下肢動脈, %	19.2	16.4	6.8	1.4

表3 治療反応性不良の予測因子

	単変量解析		多変量解析	
	ハザード比 (95% 信頼区間)	<i>p</i>	ハザード比 (95% 信頼区間)	<i>p</i>
年齢、1歳の増加	0.99 (0.95-1.03)	0.836	1.02 (0.97-1.08)	0.388
女性	1.44 (0.72-2.88)	0.396	1.28 (0.63-2.62)	0.492
頭蓋症状	0.50 (0.26-0.95)	0.034	0.83 (0.40-1.72)	0.622
PMR	1.13 (0.61-2.09)	0.699	1.30 (0.63-2.62)	0.492
初発時大動脈病変	3.20 (1.53-6.72)	0.002	3.54 (1.52-8.24)	0.003
大動脈分枝病変	1.44 (0.78-2.66)	0.240		
大動脈本幹病変	2.07 (1.12-3.82)	0.02		
動脈構造的変化	1.73 (0.90-3.35)	0.102		
大動脈瘤	2.76 (0.98-7.78)	0.054		
CRP, 1 mg/dl 上昇	1.00 (0.95-1.05)	0.930		
PSL 量 (0 週)	1.01 (0.88-1.17)	0.874		
PSL 量 (4 週)	1.04 (0.86-1.25)	0.685		
PSL 量 (8 週)	1.03 (0.83-1.29)	0.785		
PSL 量 (12 週)	1.13 (0.87-1.46)	0.356		
免疫抑制薬 (0 週)	1.54 (0.65-3.67)	0.330		

表4. 有害事象発現頻度

	大動脈病変あり (n=68)	大動脈病変なし (n=51)
重篤感染症, n (%)	9 (13.2%)	10 (19.6%)
細菌性肺炎, n	3	3
尿路感染症, n	1	2
敗血症, n	0	1
ニューモシスチス肺炎, n	0	1
結核, n	1	2
非結核性抗酸菌症, n	1	0
サイトメガロウイルス, n	2	2
クリプトコッカス髄膜炎, n	1	0
心疾患, n (%)	3 (4.4%)	1 (1.9%)
脳血管イベント, n (%)	2 (2.9%)	0
骨折, n (%)	3 (4.4%)	2 (3.9%)
消化管出血, n (%)	2 (2.9%)	0
糖尿病悪化, n (%)	9 (13.2%)	5 (9.8%)
精神病, n (%)	4 (5.9%)	2 (3.9%)
緑内障/白内障, n (%)	2 (2.9%)	1 (2.0%)

【中小型血管炎臨床分科会】

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班
分担研究報告書

中小型血管炎臨床分科会報告

研究分担者（中小型血管炎臨床分科会分科会長）

要 伸也 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科教授

分担研究者：

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
佐田 憲映 高知大学・医学部 特任教授
土橋 浩章 香川大学医学部附属病院膠原病・リウマチ内科 准教授
長坂 憲治 東京医科歯科大学大学院膠原病・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 部長
南木 敏宏 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 教授
樋口 智昭 東京女子医科大学・医学部 助教
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・事務局理事、金沢大学大学院医薬保健学総合研究科腎臓内科学 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
鮎澤 衛 大学医学部小児科学系小児科学分野 准教授
板橋美津世 東京都健康長寿医療センター腎臓内科・血液透析科 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 講師
伊藤秀一 横浜市立大学医学部発生成育小児医療学教室 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 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 副部長
加藤 将 北海道大学病院内科Ⅱ 助教
岸部 幹 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
金子修三 筑波大学臨床医学域医学医療系腎臓内科学 講師
川嶋聡子 杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科 任期制助教
神田祥一郎 東京大学医学部小児科 特任講師
神田 隆 山口大学大学院医学系研究科 教授
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 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野(大森)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
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	協和会協立病院 腎臓透析センター 医員
遠山直志	金沢大学附属病院 先端医療開発センター、金沢大学大学院 腎臓内科学 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腎・膠原病内科学分野 講師
中沢大悟	北海道大学病院 内科 2 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	独立行政法人地域医療機能推進機構東京城東病院総合診療科 科長
難波大夫	名古屋市立大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学 病院准教授
服部元史	東京女子医科大学医学部腎臓小児科 教授
林 太智	筑波大学医学医療系/筑波大学附属病院社会連携教育研究センター/(株)日立製作所 ひたちなか総合病院 准教授
原 章規	金沢大学 医薬保健研究域医学系 環境生態医学・公衆衛生学 准教授
松本佳則	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 研究准教授
水野正巳	岐阜大学医学部 助教
宮崎佑介	産業医科大学医学部第 1 内科学講座 助教
宮前多佳子	東京女子医科大学医学部 准教授
宮脇義亜	岡山大学病院新医療研究開発センター 助教
村川洋子	島根大学医学部附属病院難病総合治療センター/島根大学医学部膠原病内科 教授
三浦健一郎	東京女子医科大学医学部腎臓小児科 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 センター長
山本伸也	京都大学医学部附属病院腎臓内科学 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 リウマチ・膠原病内科 専任講師
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講座 助教
田中麻衣子	県立広島病院 部長

研究要旨：中・小型血管炎に属する抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎 3 疾患、すなわち、顕微鏡的多発血管炎（MPA）、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）、および、結節性多発動脈炎（PAN）、悪性関節リウマチ（MRA）、原発性抗リン脂質抗体症候群（APS）の指定難病うち、MPA、GPA を含む ANCA 関連血管炎診療ガイドラインの改訂版作成に向けて、基本方針を決定し、改訂作業が進んでいる。また、EGPA、PAN、MRA、APS の 4 疾患についての治療の手引きを作成した。さらに、指定難病の通知の修正、重症度分類の変更案の作成、臨床調査個人票解析、PAN 疫学調査の準備、RemIRIT 研究データベース解析も進めた。

A. 研究目的:

難治性血管炎班で扱う指定難病 9 疾患のうち、中・小型血管炎には ANCA 関連血管炎（AAV）の 3 疾患（顕微鏡的多発血管炎/MPA、多発血管炎性肉芽腫症/GPA、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/EGPA）のほか結節性多発動

脈炎（PAN）、悪性関節リウマチ（MRA）が含まれる。本分科会の研究目的は、これらの対象疾患について、診療ガイドライン（CPG）等の作成・改訂と関連学会等の承認取得、既作成 CPG のモニタリングと評価、重症度分類および厚労省診断基準の改訂、臨床調査個人票

解析、臨床試験を、他分科会やAMED 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、当分科会で扱う。当分科会においても、自然歴・予後因子の解明と新たな治療法の開発を目指した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）を遺伝子解析も含めて推進してゆく。

B. 研究方法:

3 年間を通じて、ANCA 関連血管炎診療 GL 改訂（アルゴリズム、アウトカム、CQ の検討）、指定難病重症度分類改訂、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 ANCA 関連血管炎診療 GL 改訂：統括委員会を組織し、基本方針（企画書）とパネル委員会、システマティックレビューメンバーのメンバーおよび活動方針を決定し、2023 年完成に向けてガイドラインの改訂を進めてゆく。
- ② 指定難病の通知の修正：指定難病の各疾患（MPA/GPA, EGPA, PAN, MRA）についてそれぞれ 4 つのワーキンググループ（WG）を再編成し、各重症度分類・診断基準の改訂、臨床個人調査票の改訂と解析などに対処してゆく。
- ③ 臨床調査個人票解析：各疾患について検討を進める。
- ④ PAN に関する初の全国疫学調査の準備を行う。

- ⑤ RemIRIT 研究データベースの解析を進める。
- ⑥ ANCA 陽性間質性肺炎の疫学研究：びまん性肺疾患班と共同研究の準備を進めてゆく。
- ⑦ その他：血管炎症候群治療の手引き 2020（APS, EGPA, PAN, MRA）を完成し、発表後の評価、改訂の準備等を行ってゆく。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果:

分科会および WG のメンバーが決定し、改訂ガイドラインの準備とそれぞれのテーマについての活動が始まっている。

① ANCA 関連血管炎診療 GL 改訂：

統括委員会（要、針谷、長坂、佐田）にてガイドライン作成の基本方針（企画書）を策定した。今回も 3 班合同で作成し、2 部構成（解説と CQ）とする。下記の通りパネル委員会（天野・川上・岸辺・土橋・南郷・坂東・廣村・村川・和田）および編集委員会（針谷・針谷・長坂・佐田・石津）のメンバーを選定し、パネル委員会において重要臨床課題、アウトカム、治療のアルゴリズムを決定、CQ 改訂案の検討を行った。

2015 年以降の新たな文献のスコーピングサーチの結果をふまえ、3 つのカテゴリー（改訂 CQ、および新規 CQ、公募 CQ）に分けて審議の結果、新たに以下の 6 つ CQ を追加し、前回の血漿交換に関する CQ2（CQ2-1, CQ2-2）については文言の修正をおこなうことになった（重症な腎障害を伴う AAV→重症な AAV）。

○新規 CQ（6 個）

（寛解導入治療）

CQ1-7：AAVの寛解導入治療でCYまたはRTXを用いる場合は、GC標準用量投与とGC減量投与

ではどちらが有用か？

CQ1-8：AAV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)

CQ3-2：AAV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？

CQ3-4：AV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？

CQ3-5：AAV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？

CQ3-9：AAV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？

これら新規CQ6個、および前回以降にエビエンスの加わったCQ1-3, CQ1-6, CQ3-3, CQ2-2の計10個のCQを対象として2名1組からなるシステムティックレビュー(SR)チームでSRを開始した。

検索対象データベースはCENTRAL、PubMed、医中誌とし、10月18日のコクランジャパンによるSR講習会を経て、検索式の構築、一次スクリーニング、二次スクリーニングまで完了した。2月21日に第二回の講習会を行い、現在採用論文の要約作成、リスクバイアス評価に取り組んでいる。

② 指定難病の通知の修正

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提出依頼があり、取り纏めのうえ期限までに提出した。重症度分類・診断基準の大幅改訂については、厚労省の方針やDCVASの進行状況を見ながら、今後準備と検討を進めて行く予定である。

③ 臨床調査個人票の解析：MRAの2003年～2013年の臨床調査個人票の解析を進め、年次ごとに疾患活動性や重症度の低下、使用ステロイド量の減少、および社会活動の向上が見られることが明らかとなり、報告した(Abe Y et al.)。PANについても解析が進んでいる。

④ PAN疫学調査を2021年度より開始できるように準備を進めている。

⑤ RemIRIT研究データベースの解析が進み、次年度にその結果を報告予定である。

⑥ ANCA陽性間質性肺炎の疫学研究：びまん性肺疾患班と共同研究の準備を予定している。

⑦ 「APS, EGPA, PAN, MRAの血管炎症候群治療の手引き2020」を2021年3月に発刊した。今後は、評価、改訂の準備として、横断分科会と協力し、周知度のアンケート調査等を検討してゆく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nagahama K, Isomura A, Shimoyamada H, Masuko S, Shimoda S, Karube M, Komagata Y, Kaname S, Shibahara J: Membranous nephropathy with masked polyclonal IgG deposits associated with primary Sjogren's syndrome. CEN Case Rep. 2020. doi: 10.1007/s13730-020-00516-3. Online ahead of print.
2. Shibata Y, Fukuoka, K, Yokota R, Lee H, Sayo H, Ikegaya N, Mori K, Yamamoto J, Isomura A, Nagahama K, Shimoyamada H, Kawakami T, Komagata K, Kaname S: Nephrotic syndrome due to minimal change disease superimposed to anti-glomerular basement membrane antibody positive glomerulonephritis: a case report. BMC Nephrol. 2020 Jul 17;21(1):283. doi: 10.1186/s12882-020-

01947-x.

3. Abe Y, Saeki K, Dobashi H, Kawakami T, Hayashi T, Kobayashi M, Kaname S, Harigai M, Tamura N. Clinical characteristics and social productivity levels of patients with malignant rheumatoid arthritis based on a nationwide clinical database in Japan: annual survey from 2003 to 2013. *Mod Rheumatol*. 2020;31(1):1-8.
4. Kikuchi R, Tsuboi N, Sada KE, Nakatochi M, Yokoe Y, Suzuki A, Maruyama S, Murohara T, Matsushita T, and Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan; Amano K, Atsumi T, Takasaki Y, Ito S, Hasegawa H, Dobashi H, Ito T, Makino H, Matsuo S: Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and VEGF-A165b are associated with time to remission of granulomatosis with polyangiitis in a nationwide Japanese prospective cohort study. *Ann Clin Biochem* 2021; 58(2): 86-94
5. Sada KE, Ohashi K, Asano Y, Hayashi K, Morishita M, Watanabe H, Matsumoto Y, Fujimoto S, Takasaki Y, Yamagata K, Banno S, Dobashi H, Amano K, Harigai M, Arimura Y, Makino H; the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS) and the Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan: Treatment-related damage in elderly-onset ANCA-associated vasculitis: safety outcome analysis of two nationwide prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther* 2020;22(1):236.
6. Fukui S, Ichinose K, Sada KE, Miyamoto J, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Takasaki Y, Dobashi H, Arimura Y, Hasegawa H, Yuzawa Y, Yamagata K, Tsuboi N, Maruyama S, Matsuo S, Makino H, Maeda T, Kawakami A: Complement profile in microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: analysis using sera from a nationwide prospective cohort study. *Scand J Rheumatol* 2020; 49(4): 301-311
7. Ishizaki J, Takemori A, Horie K, Hiraoka D, Suemori K, Matsumoto T, Sada KE, Amano K, Harigai M, Arimura Y, Makino H, Takenaka K, Takemori N, Hasegawa H; Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and the Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Usefulness of tissue inhibitor of metalloproteinase 1 as a predictor of sustained remission in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):91.
8. Watanabe H, Sada KE, Harigai M, Amano K, Dobashi H, Takasaki Y, Fujimoto S, Atsumi T, Yamagata K, Homma S, Arimura Y, Makino H; Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome (JPVAS); Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Exploratory classification of clinical phenotypes in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis using cluster analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):5223.
9. Kawasaki A, Namba N, Sada KE, Hirano F, Kobayashi S, Nagasaka K, Sugihara T, Ono N, Fujimoto T, Kusaoi M, Tamura N, Yamagata K, Sumida T, Hashimoto H, Ozaki S, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N. Association of TERT and DSP variants with microscopic polyangiitis and myeloperoxidase-ANCA positive vasculitis in a Japanese population: a genetic association study. *Arthritis Res Ther*

- 2020 16;22(1):246.
10. Yokoe Y, Tsuboi N, Imaizumi T, Kitagawa A, Karasawa M, Ozeki T, Endo N, Sawa Y, Kato S, Katsuno T, Maruyama S, Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sada KE, Sugiyama H, Amano K, Arimura Y, Atsumi T, Yuzawa Y, Dobashi H, Takasaki Y, Harigai M, Hasegawa H, Makino H, Matsuo S. Clinical impact of urinary CD11b and CD163 on the renal outcomes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2020:gfaa097.
 11. Moiseev S, Bossuyt X, Arimura Y, Blockmans D, Csernok E, Damoiseaux J, Emmi G, Flores-Suárez LF, Hellmich B, Jayne D, Jennette JC, Little MA, Mohammad AJ, Moosig F, Novikov P, Pagnoux C, Radice A, Sada KE, Segelmark M, Shoenfeld Y, Sinico RA, Specks U, Terrier B, Tzioufas AG, Vaglio A, Zhao MH, Cohen Tervaert JW; European EGPA Study Group. International Consensus on ANCA Testing in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Jun 25.doi:10.1164/rccm.202005-1628SO. Online ahead of print.
 12. Watanabe H, Sada KE, Matsumoto Y, Harigai M, Amano K, Fujimoto S, Dobashi H, Yuzawa Y, Yamagata K, Muso E, Arimura Y, Makino H. Rationale of Concomitant Cyclophosphamide for Remission-Induction in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Propensity Score-Matched Analysis of Two Nationwide Prospective Cohort Studies. *Mod Rheumatol* 31(1) 205-213.2020
 13. Utsunomiya M, Dobashi H, Odani T, Saito K, Yokogawa N, Nagasaka K, Takenaka K, Soejima M, Sugihara T, Hagiyaama H, Hirata S, Matsui K, Nonomura Y, Kondo M, Suzuki F, Nawata Y, Tomita M, Kihara M, Yokoyama-Kokuryo W, Hirano F, Yamazaki H, Sakai R, Nanki T, Koike R, Miyasaka N, Harigai M. An open-label, randomized controlled trial of sulfamethoxazole-trimethoprim for *Pneumocystis* prophylaxis: results of 52-week follow-up. *Rheumatol Adv Pract* 2020;4(2):rkaa029. doi: 10.1093/rap/rkaa029. eCollection 2020.
 14. Kato M, Wakiya R, Kameda T, Inoue K, Sofue T, Ushio Y, Sugihara K, Nakashima S, Shimada H, Mansour MMF, Kadowaki N, Dobashi H. The development of rapidly progressive glomerulonephritis associated with both antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and anti-glomerular basement membrane nephritis in the course of nontuberculous mycobacterium infection: a case report. *BMC Rheumatol* 4(1) 68.2020
 15. Ushio Y, Wakiya R, Kato M, Kameda T, Shusaku Nakashima S, Shimada H, Mansour MMF, Sugihara K, Miyashita T, Kadowaki N, Dobashi H. Two cases of refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis wherein mepolizumab was effective against pulmonary and ear lesions. *Modern Rheumatology Case Reports.* 18:1-10, 2020
 16. 長坂 憲治. ANCA 関連血管炎をどう治療するか? *Heart View* 24 卷 8 号 Page771-775
 17. Kawazoe M, Kaneko K, Nanki T. Glucocorticoid therapy suppresses Wnt signaling by reducing the ratio of serum Wnt3a to Wnt inhibitors, sFRP-1 and Wif-1. *Clin. Rheumatol.* (in press)
 18. Umeda R, Ogata S, Hara S, Takahashi K, Inaguma D, Hasegawa M, Yasuoka H, Yuzawa Y, Hayashi H and Tsuboi N. Comparison of the

- 2018 and 2003 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification in terms of renal prognosis in patients of lupus nephritis: a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2020;22:260.
19. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Aljayyousi R, Andrews J, Bruchfeld A, Camilleri B, Carette S, Cheung CK, Derebail V, Doulton T, Forbess L, Fujimoto S, Furuta S, Gewurz-Singer O, Harper L, Ito-Ihara T, Khalidi N, Klocke R, Koenig C, Komagata Y, Langford C, Lanyon P, Luqmani RA, Makino H, McAlear CA, Monach P, Moreland LW, Mynard K, Nachman P, Pagnoux C, Pearce F, Peh CA, Pusey C, Ranganathan D, Rhee RL, Spiera R, Sreih AG, Tesar V, Walters G, Weisman MH, Wroe C, Merkel PA, Jayne D; RITAZAREM coinvestigators; RITAZAREM co-investigators. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1243-1249.
 20. Kobayashi K, Nakagomi D, Furuta S, Kobayashi Y, Hanai S, Yamagata M, Kawashima H, Kasuya T, Furuya H, Hiraguri M, Sugiyama T, Nakajima H. Efficacy of rituximab for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated hypertrophic pachymeningitis: a case series. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 124(2):176-181.
 21. Sugihara T, Hasegawa H, Uchida HA, Yoshifuji H, Watanabe Y, Amiya E, Maejima Y, Konishi M, Murakawa Y, Ogawa N, Furuta S, Katsumata Y, Komagata Y, Naniwa T, Okazaki T, Tanaka Y, Takeuchi T, Nakaoka Y, Arimura Y, Harigai M, Isobe M; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS). Associated factors of poor treatment outcomes in patients with giant cell arteritis: clinical implication of large vessel lesions. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):72.
 22. Takahashi-Kobayashi M, Usui J, Kaneko S, Sugiyama H, Nitta K, Wada T, Muso E, Arimura Y, Makino H, Matsuo S, Yamagata K. Age-dependent survival in rapidly progressive glomerulonephritis: A nationwide questionnaire survey from children to the elderly. *PLoS One* 15(7):e0236017, 2020
 23. Iwata Y, Kitajima S, Yamahana J, Shimomura S, Yoneda-Nakagawa S, Sakai N, Furuichi K, Ogura H, Sato K, Toyama T, Yamamura Y, Miyagawa T, Hara A, Shimizu M, Ohkawa R, Kurano M, Yatomi Y, Wada T. Higher serum levels of autotaxin and phosphatidylserine-specific phospholipase A1 in patients with lupus nephritis. *Int J Rheum Dis* 24(2):231-239, 2020
- ## 2. 学会発表
1. Kato M, H. Shimada, S. Nakashima, M. Mahmoud Fahmy Mansour, R. Wakiya, T. Miyagi, K. Sugihara, Y. Ushio, T. Kameda, H. Dobashi. Comparison of efficacy and safety between rituximab and cyclophosphamide in remission induction therapy for Japanese ANCA-associated vasculitis patients; A single center retrospective analysis. *EULAR Annual European Congress of Rheumatology 2020*
 2. 土橋浩章・内科医の立場からみた血管炎診療の現状・第 72 回皮膚科学会西部支部学術大会・2020
 3. 仙波利奈, 加藤幹也, 牛尾友亮, 杉原幸一, 脇谷理沙, 中島崇作, 島田裕美, 亀田智広, 門脇則光, 土橋浩章・高度の両側性難聴にて発症した多発血管炎性肉芽腫症の 1 例・第 123 回日本内科学会四国地方会・2020
 4. 三野光志, 加藤幹也, 竹内彰浩, 牛尾友亮, 杉原幸一, 脇谷理沙, 中島崇作, 島田裕美, 亀田

- 智広, 土橋浩章・寛解維持療法中の再燃のモニタリングに末梢血 B リンパ球数が有用であった顕微鏡的多発血管炎の一例・第 35 回日本臨床リウマチ学会・2020
5. 三野光志, 加藤幹也, 竹内彰浩, 牛尾友亮, 杉原幸一, 脇谷理沙, 中島崇作, 島田裕美, 亀田智広, 土橋浩章・寛解維持療法中の再燃のモニタリングに末梢血 B リンパ球数が有用であった顕微鏡的多発血管炎の一例・第 31 回日本リウマチ学会中国・四国支部学術集会・2020
 6. 長坂憲治, 要 伸也, 針谷 正祥. 臨床調査個人票を用いた顕微鏡的多発血管炎・多発血管炎性肉芽腫症の治療に関する検討. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020 年 8 月
 7. 針谷正祥, 川崎綾, 土屋尚之, 佐田憲映, 平野史生, 杉原毅彦, 天野宏一, 山縣邦弘, 土橋浩章, 長坂憲治, 渥美達也, 本間 栄, 尾崎承一, 丸山彰一, 有村義宏, 榎野博史. ゲノムワイド関連解析と全ゲノムシーケンスによる日本人集団における抗好中球細胞質抗体の新規疾患関連候補遺伝子の同定. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020 年 8 月
 8. 川崎 綾, 佐田 憲映, 平野史生, 小林茂人, 長坂憲治, 杉原毅彦, 小野伸之, 藤本 隆, 草生 真規雄, 田村直人, 山縣邦弘, 住田孝之, 尾崎 承一, 橋本博史, 榎 博史, 有村義宏, 針谷 正祥, 土屋 尚之. HLA-DRA 上流領域バリエントと MPO-ANCA 陽性血管炎の関連. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020 年 8 月
 9. 川添麻衣, 南木敏宏, 萩野昇, 池谷紀子, 伊藤聡, 小寺雅也, 中野直子, 鈴木美紀, 要伸也, 針谷正祥. 結節性多発動脈炎の臨床調査個人票解析結果. 第 64 回日本リウマチ学会総会. 2020/8
 10. Kawazoe M, Hagino N, ketani N, Ito S, Koder M, Nakano N, Suzuki M, Kaname S, Harigai M, Nanki T. Characteristics of the patients with polyarteritis nodosa in Japan. EULAR Annual European Congress of Rheumatology 2020, June.
 11. 坪井直毅, 林 宏樹, 二次性糸球体疾患の基礎と臨床: ループス腎炎の改訂組織分類と新規バイオマーカー, シンポジウム, 第 63 回日本腎臓学会学術総会, 2020.8.19-21, 横浜 (WEB ハイブリット)
 12. 伊藤辰将, 辰川英樹, 横江 優貴, 高橋 和男, 丸山 彰一, 湯澤由紀夫, 人見清隆, 坪井直毅, 抗体型糸球体腎炎におけるタンパク質架橋化酵素トランスグルタミナーゼの機能, 口演, 第 63 回日本腎臓学会学術総会, 2020.8.19-21, 横浜 (WEB ハイブリット)
 13. Tsuboi N, Yokoe Y, Imaizumi T, Kitagawa A, Maruyama S., Predictive significance of urinary CD11b and CD163 for the renal outcomes in ANCA-associated glomerulonephritis. Am Soc Nephrol Annual Meeting 2020: October 22-25, 2020 (On-Demand)
 14. Tabei A, Sakairi T, Ohishi Y, Watanabe M, Nakasatomi M, Hamatani H, Ikeuchi H, Kaneko Y, Hiromura K. Otitis Media with ANCA-Associated Vasculitis (OMAAV): a case series of 30 patients. 22nd Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Virtual Congress. 2020.
 15. 中川詩織・北島信治・加治貴彰・大島恵・小倉央行・佐藤晃一・山村雄太・宮川太郎・遠山直志・原章規・北川清樹・岩田恭宜・坂井宣彦・和田隆志: RPGN を呈するループス腎炎におけるアフェレンス療法の意義, 第 41 回日本アフェレンス学会学術大会 2020 年 10 月 23 日
 16. 和田隆志: 腎臓病領域の指定難病と普及・啓発, 日本内科学会第 82 回北陸支部生涯教育講演会 2021 年 3 月 7 日
- H. 知的財産権の出願・登録
該当なし

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
分担研究報告書

「抗リン脂質抗体症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管炎の
治療の手引き 2020」に関する研究

研究分担者 長坂憲治 東京医科歯科大学 医学部 膠原病・リウマチ内科 非常勤講師

研究要旨 本研究班の研究担当疾患である抗リン脂質抗体症候群（APS）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）、結節性多発動脈炎（PAN）、悪性関節リウマチ（リウマトイド血管炎；RV）について、治療の標準化、患者 QOL と予後の改善を目的として、診療ガイドラインを作成した。これらの疾患では、GRADE 法による診療ガイドライン作成に耐えうるほどの十分なエビデンスが得られないことから、タイトルを「治療の手引き」として、GRADE 法にできるだけ倣って作成することとした。APS では4つのクリニカルクエスチョン（CQ）と10の推奨文、EGPA では3つのCQと5つの推奨文、PAN では2つのCQと4つの推奨文、RV では2つのCQと3つの推奨文が作成された。

A. 研究目的

厚生労働科学研究費補助金難治性血管炎調査研究班の重要な使命は、指定難病における診療ガイドラインの作成である。本研究班はこれまでに「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン 2017」を作成し、顕微鏡的多発血管炎および多発血管炎性肉芽腫症の治療法の推奨と血管炎全般に関する解説を医療従事者および患者向けに提供した。

一方、本研究班の研究対象疾患である、抗リン脂質抗体症候群（APS）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）、結節性多発動脈炎（PAN）、悪性関節リウマチ（リウマトイド血管炎；RV）の4疾患については、診療ガイドラインを作成できなかった。そこで、我が国のAPS、EGPA、PAN、RV の治療の標準化、これらの疾患における患者 QOL と予後の改善、を目的として、診療ガイドラインを作成することとした。

B. 研究方法

1) 統括委員会の設置と企画作成

統括委員会が設置され、診療ガイドラインの骨子を決定した。

①対象疾患はいずれも治療エビデンスが少なく、GRADE あるいは Minds2014 に準拠することは困難である。従って、これらの手法を利用して作成した診療ガイドラインとは名称を区別し、「治療の手引き」とする。

②取り扱う領域が多疾患にわたること、診断基準が複数存在すること、これらの疾患の疫学、疾患概念、診断法を含む解説は「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン 2017」の Part2 および血管炎症候群の診療ガイドライン（日本循環器学会）に記載されていることから、治療に絞った内容とする。

③「重要臨床課題の提示→CQ→システムティックレビュー→益と害のバランスを勘案して推奨を作成」の流れは踏襲する

④GRADE および Minds2014 のような作成法に可能な限り準拠し、それが難しい場合は、その理由と、本作業で採用した方法を明記し、透明性を確保する

⑤人的資源が限られており、企画・システマティックレビュー・診療ガイドラインパネル（推奨作成グループ）の独立は難しい。このため、役割を兼務する。

⑥PANについては小児も対象とする

⑦手引きの作成に際しては、関連学会に相談し作成メンバーの推薦を得ることが望ましいことから、関連学会と協力して作成する体制を構築する。

2) ワーキンググループメンバーとアドバイザーの任命

本治療の手引きは、「難治性血管炎に関する調査研究班 中小型血管炎臨床分科会」により作成された。システマティックレビューおよび推奨作成を行うグループとして、APS, EGPA, PAN, RVの各ワーキンググループが組織された。本治療の手引きの対象疾患の診療には、多領域の診療科が関与するため、各学会に委員の委嘱を依頼し、推薦された専門家をワーキンググループに加えた。また、EBM 専門家にアドバイザーへの就任を依頼した。

3) システマティックレビュー、エビデンスの確実性の評価と推奨の作成

①システマティックレビューでの論文採用基準

各ワーキンググループは、重要臨床課題から作成されたクリニカルクエスチョン (CQ) に基づいて、キーワードを決定し、文献検索を行った。文献検索に際してはEBM 専門家および図書館協会の協力を得た。検索を行うデータベースはPubMed, CENTRAL, 医学中央雑誌とし、APSについてはEMBASEも用いた。エビデンスの希少性と「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン2017」での検索方法を考慮し、検索期間は20年と設定した。検索された文献数および内容等を考慮し、ワーキンググループごとに検索期間を調整することとした。

システマティックレビューは2名1組で行う予定であったが人員の制約からスクリーニングの過程は1名で行い、採択された文献については2名で内容を確認した。意見が一致しない場合、第三者から意見を得た。

論文採用基準に関して、タイトル・アブストラクトから、PICOに該当する内容に関してスクリーニングを行い、除外されなかった文献については本文を確認した。原則的に「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン2017」と同様、ランダム化比較試験 (RCT) に関する論文を優先して採用し、観察研究は比較する両群のベースラインデータが記載されている場合に採用した。しかし、これらの基準に該当する文献がない場合には、症例集積報告を採用した。1例報告は原則的に採用しないが、例外的に検討可とした。

②エビデンスの確実性の評価

「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン2017」と同様、原則的にGRADEの手法に倣った。本治療の手引きのためのメタアナリシスに用いた論文に対して2名の評価者が各CQの各アウトカムに関するエビデンスの確実性を評価した。RCTの評価においてはグレードを下げる五要因、すなわち「バイアスのリスク (risk of bias)」「非一貫性 (inconsistency)」「非直接性 (indirectness)」「不精確さ (imprecision)」「出版バイアス (publication bias)」を、観察研究についてはこれらの加えてグレードを上げる三要因についても評価した。エビデンスの確実性はアウトカムごとにhigh (高), moderate (中), low (低), very low (非常に低)の4段階にグレーディングした。各アウトカムにおけるイベント数, 効果推定値, エビデンスの確実性評価を、エビデンスプロファイルにまとめて推奨作成に利用した。

なお、RCT, 観察研究ともに採用可能な文献がなく、GRADEの適用が困難なCQがあった (APSのCQ4, PANのCQ2, RVのCQ2)。各CQに関する現時点で利用可能な最適な論文が症例集積研究であった場合は、これらに限って従来のエビデンスレベルでの記載も検討した。しかし、複数の手法を用いた表記方法が混在すると利用者には理解がむずかしくなることから、症例集積研究等から作成した推奨のエビデンスの確実性はvery low (非常に低)とし、評価手法が異なる旨を付記することとした。

③推奨の作成

各疾患のワーキンググループは、エビデンスプロファイルをもとに Evidence to Decision (EtD) テーブルを作成した。EtD テーブルには、エビデンスの確実性、利益と害の大きさとバランス、患者の価値観と意向、資源（コストやリソースなど）の事項が記載されており、ワーキンググループは重大なアウトカムに関してそれらを包括的に考えて推奨の方向性と強さを決定した。また、各CQで検討された「重大」なアウトカムのエビデンスの確実性を踏まえて、アウトカム全般に関するエビデンスの確実性を決定した。作成された推奨内容について、4つのワーキンググループの構成員による投票が行われ、同時に意見が提出された。それらの意見をもとに各ワーキンググループは推奨文を修正し、すべての構成員から承認を得た。その後、全国膠原病友の会に協力を頂き、医療消費者インタビューを行い、内容を確定した。

（倫理面への配慮）

医療消費者へのインタビュー結果を本治療の手引に記載する際には、匿名とした。

C. 研究結果

1) APS の CQ と推奨文

CQ1 血栓症既往のない抗リン脂質抗体陽性者へ血栓予防治療を行うべきか？			
	推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
①	血栓症既往のない高リスク ^{*1} の抗リン脂質抗体陽性者への血栓予防治療として低用量アスピリンを提案する。	弱い	非常に低
②	血栓症既往のない抗リン脂質抗体陽性者への血栓予防治療として、アスピリンにワルファリンを追加しないことを推奨する。	強い	低
③	基礎疾患に全身性エリテマトーデスを有する血栓症既往のない抗リン脂質抗体陽性者への	弱い	非常に低

	血栓予防治療として、ヒドロキシクロロキンを提案する。		
--	----------------------------	--	--

*1: 高リスクとは全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体三種^{*2}陽性、抗リン脂質抗体スコア高値^{*3}、グローバル抗リン脂質抗体スコア高値^{*4}や既知の血栓症リスク要因を複数有する者などをいう。いずれも12か月以上の間隔で2回陽性の必要がある。

*2: 抗リン脂質抗体三種とはループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗β₂GPI抗体をいう。

*3: 抗リン脂質抗体スコアとはループスアンチコアグラント（活性化部分トロンボプラスチン時間、カオリン凝固時間、希釈ラッセル蛇毒時間）、抗カルジオリピン抗体、抗β₂GPI抗体^{*5}、フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体の力価によってスコア化した合計スコアで判定する。ループスアンチコアグラントは希釈ラッセル蛇毒時間またはリン脂質中和法のみ保険適用である。また、フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体は保険適用外である。

*4: グローバル抗リン脂質抗体スコア GAPSS とは、脂質異常症、高血圧症、抗カルジオリピン抗体、抗β₂GPI抗体^{*5}、フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体、ループスアンチコアグラントの有無でスコア化したものである。フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体は保険適用外である。

抗リン脂質抗体スコアおよびグローバル抗リン脂質抗体スコアに関する詳細は、別誌総説を参考のこと。

CQ2 静脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群においてどのような血栓予防治療を行うか？			
	推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
①	静脈血栓症で発症し	弱い	非常に低

	た抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、グルココルチコイドや免疫抑制薬よりもワルファリンを提案する。		
②	静脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群における血栓予防治療において、ワルファリンの治療強度*1は高強度よりも通常強度を提案する。	弱い	非常に低
③	静脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体三種陽性*2の抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、リバーロキサバンよりもワルファリンを提案する。	弱い	低

*1:ワルファリンの通常強度とはプロトロンビン時間国際標準比 1.5-2.5 とする。高強度は日本における基準はないが海外ではプロトロンビン時間国際標準比 3-4 とされる。

*2:抗リン脂質抗体三種陽性とはループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗β₂GPI抗体の三種類が陽性になるものをいう。

CQ3 動脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群において、どのような血栓予防治療を行うか？			
	推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
①	動脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、ワルファリン単独よりも抗血小板薬（単独もしくは2剤併用）または抗血小板薬とワルファリンの併用を提案する。	弱い	非常に低
②	動脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、アスピリン単独よりもアスピリンとワルファリンの併用を提案する。	弱い	非常に低

③	動脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体三種陽性*1の抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、リバーロキサバンよりもワルファリンを用いることを提案する。	弱い	非常に低
---	---	----	------

*1:抗リン脂質抗体三種陽性とはループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗β₂GPI抗体の三種類が陽性になるものをいう。

CQ4 劇症型抗リン脂質抗体症候群に対してどのような治療を行うか？			
	推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
①	劇症型抗リン脂質抗体症候群に対して、抗凝固療法とグルココルチコイドに、血漿交換*1または免疫グロブリン大量静注療法*1を併用することを提案する。	弱い	非常に低*2

*1: 保険適用外

*2: ランダム化比較試験・治療比較研究がないため、エビデンスの確実性は「非常に低」とした。

2) EGPA の CQ と推奨文

CQ1 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解導入治療では、どのようなレジメンが有用か？			
	推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
①	重症でない*1好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解導入治療では、グルココルチコイドとアザチオプリンの併用よりもグルココルチコイド単独による治療を提案する。	弱い	非常に低
②	重症でない*1好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に対してグルココルチコイド単独による寛解導入治療が効果不十分の場合、アザチオプリンよりも静注シクロホスファミドパルスを経験した患者にグルココルチコイド	弱い	非常に低

	に追加併用することを提案する.		
③	グルココルチコイド単独あるいはグルココルチコイドに免疫抑制薬を併用しても、寛解とならなかったか、寛解後に再発した治療抵抗性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解導入治療では、メボリズマブを併用することを推奨する.	強い	中

*1: 重症でないとは、1996 FFS =0, すなわち血清クレアチニン濃度>1.58mg/dL, 一日尿蛋白量>1g, 重症の消化管病変(出血, 穿孔, 梗塞, 膵炎), 心筋病変, 中枢神経病変, のいずれも満たさない症例を指す. ただし, 1996 FFS は5年生存率に関連する因子であるため, 1996 FFS =0であっても重症と判断されうる臓器病変もあることが想定される.

CQ2 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解維持治療では、どのようなレジメンが有用か？			
	推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
①	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解維持治療では、グルココルチコイド+経口シクロホスファミドよりも、グルココルチコイド+メトトレキサートを提案する.	弱い	非常に低

CQ3 末梢神経障害の残存する好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療では、免疫グロブリン大量静注療法の併用は有用か？			
	推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
①	グルココルチコイド単独あるいはグルココルチコイド+免疫抑制薬治療でも末梢神経障害が残存する好酸球性多発血管炎性肉芽腫症では、免疫グロブリン大量静注療法の併用を提案する.	弱い	低

3) PAN の CQ と推奨文

CQ1 結節性多発動脈炎に対して有用な治療はあるか？			
	推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
①	重症*1の結節性多発動脈炎に対する寛解導入治療では、グルココルチコイド単独よりも、グルココルチコイド+静注シクロホスファミドパルスまたは経口シクロホスファミドを提案する.	弱い	非常に低
②	重症でない*2結節性多発動脈炎の寛解導入治療では、グルココルチコイド+アザチオプリンよりもグルココルチコイド単独を提案する.	弱い	非常に低
③	重症でない*2結節性多発動脈炎に対してグルココルチコイド単独による寛解導入治療が効果不十分の場合、静注シクロホスファミドパルスまたはアザチオプリン*3をグルココルチコイドに追加併用することを提案する.	弱い	非常に低

*1: 重症とは、1996 FFS ≥1, すなわち血清クレアチニン濃度>1.58mg/dL, 一日尿蛋白量>1g, 重症の消化管病変(出血, 穿孔, 梗塞, 膵炎), 心筋病変, 中枢神経病変, のうち1つ以上を満たす症例を指す. ただし, 1996 FFS は5年生存率に関連する因子であるため, 1996 FFS =0であっても重症と判断されうる臓器病変もあることが想定される.

*2: 重症でないとは、1996 FFS =0, すなわち血清クレアチニン濃度>1.58mg/dL, 一日尿蛋白量>1g, 重症の消化管病変(出血, 穿孔, 梗塞, 膵炎), 心筋病変, 中枢神経病変, のいずれも満たさない症例を指す. ただし, 1996 FFS は5年生存率に関連する因子であるため, 1996 FFS =0であっても重症と判断されうる臓器病変もあることが想定される.

*3: アザチオプリンの開始前に NUDT15 遺伝子多型検査を行い、本剤の適応を判断すること.

CQ3 皮膚動脈炎（皮膚型結節性多発動脈炎）に対して有用な治療法はあるか？		
推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
①	皮膚潰瘍や壊疽など皮膚症状が難治性もしくは重症な皮膚動脈炎（皮膚型結節性多発動脈炎）に対して、経口グルココルチコイドの使用を提案する。	弱い 非常に低 ^{*3}
効果不十分の場合は、経口グルココルチコイドに免疫抑制薬（シクロホスファミド、アザチオプリン ^{*1} 、ミコフェノール酸モフェチル ^{*2} 、メトトレキサート ^{*2} ）、ジアフェニルスルホン（ダプソン） ^{*2} 、リツキシマブ ^{*1} 、インフリキシマブ ^{*2} やワルファリン ^{*2} の追加を考慮してもよい。		

- *1: アザチオプリンの開始前に NUDT15 遺伝子多型検査を行い、本剤の適応を判断すること。
 *2: 保険適用外。
 *3: ランダム化比較試験・治療比較研究がないため、エビデンスの確実性は「非常に低」とした。

小児 PAN の治療法についてはナラティブレビューを行い、「困み記事：小児の結節性多発動脈炎（PAN）について」として紹介した。

4) RV の CQ と推奨文

CQ1 リウマトイド血管炎に対してグルココルチコイドと免疫抑制薬の併用は有用か？		
推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
①	全身症状を伴うリウマトイド血管炎 ^{*1} の寛解導入治療では、抗リウマチ薬あるいはグルココルチコイド単独よりも、グルココルチコイド+静注シクロホスファミドパルスを提案する。	弱い 非常に低
②	皮膚に局限したリウマトイド血管炎の寛解導入治療では、抗リウマチ薬単独よりもグルココルチコイド+アザチオプリン ^{*2} を提案する。	弱い 非常に低

- *1: 全身症状を伴うリウマトイド血管炎とは、血管炎による臓器病変があり漿膜炎や強膜炎などの関節外病変や発熱、体重減少を伴うリウマトイド血管炎を指す。
 *2: アザチオプリンの開始前に NUDT15 遺伝子多型検査を行い、本剤の適応を判断すること。

CQ3 リウマトイド血管炎に生物学的抗リウマチ薬は有用か？		
推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
①	治療抵抗性あるいは再発性のリウマトイド血管炎では、TNF 阻害薬あるいはリツキシマブ ^{*1} の使用を考慮してもよい。	弱い 非常に低 ^{*2}

- *1: 保険適用外。
 *2: ランダム化比較試験・治療比較研究がないため、エビデンスの確実性は「非常に低」とした。

D. 考察

希少疾患に特化した診療ガイドライン作成法はない。近年は GRADE、本邦では Minds2014 を用いて診療ガイドラインが作成されるようになったが、希少疾患では臨床研究やランダム化比較試験や比較群のあるコホート研究などのエビデンスが少なく、それらの研究の利用を想定した手法をそのまま適用することは難しい。希少疾患に関して Minds は「基本的にはシステマティックレビューを行い、益と害のバランスの評価等に基づいて推奨を決定することで、診療ガイドラインを作成する。他の疾患同様、診療ガイドライン作成の全過程を通じて、作成の厳密さ、作成過程の透明性の確保に留意することが望ましい」と提言しており、今回はこの提言に基づき作業を行った。APS の CQ4、PAN の CQ2、RV の CQ2 では、ランダム化比較試験・治療比較研究がなかったが、他の CQ と同じ手順で推奨を作成した。

診療ガイドラインは発行後の利用の促進と普及が重要である。治療の手引きでは医療消費者の利用を想

定した「クイックリファレンス」や図の使用、医療従事者の情報利用を想定した推奨作成関連資料の公開により、幅広い層に対する利用促進を試みた。普及に関して、本研究班および承認学会（日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本呼吸器学会、日本神経学会、日本小児腎臓が買、日本血栓止血学会、日本小児リウマチ学会、日本アレルギー学会）、医療消費者（患者会など）の関連各機関に協力要請を行い、研究会・講演会などを開催して普及に努める。さらに、治療の手引きの簡易版を学会、厚労省研究班、Mindsなどのホームページを利用して無償で提供し普及を促進する予定である。また、一定期間の後、本研究班で、全国の医師等を対象としたアンケートを企画し、利用状況を調査する予定である。

同時に、診療ガイドラインがもたらした治療内容と予後の変化について検証が必要である。臨床調査個人票、保険データベース、EGPAにおける難病プラットフォームのデータベースから、治療内容の変化を確認することが可能である。予後改善効果については、現状で利用可能なデータベースからは判定することができないため、コホート研究など、あらたなデータベースが必要である。

E. 結論

APS、EGPA、PAN、RV を対象とした診療ガイドラインを作成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・Utsunomiya M, Dobashi H, Odani T, Saito K, Yokogawa N, Nagasaka K, Takenaka K, Soejima M, Sugihara T, Hagiyaama H, Hirata S, Matsui K, Nonomura Y, Kondo M, Suzuki F, Nawata Y, Tomita M, Kihara M, Yokoyama-Kokuryo W, Hirano F, Yamazaki H, Sakai R, Nanki T, Koike R,

Miyasaka N, Harigai M. An open-label, randomized controlled trial of sulfamethoxazole-trimethoprim for Pneumocystis prophylaxis: results of 52-week follow-up. *Rheumatol Adv Pract.* 2020 Jul 6;4(2):rkaa029. doi: 10.1093/rap/rkaa029. eCollection 2020.

・Niwano T, Tokura M, Nagasaka K. Successful Treatment of Recurrent Sensorineural Hearing Loss in Ankylosing Spondylitis Using Infliximab and Methotrexate. *J Clin Rheumatol.* 2020 Oct;26(7):e228-e229. doi: 10.1097/RHU.0000000000001092.

・Kawasaki A, Namba N, Sada KE, Hirano F, Kobayashi S, Nagasaka K, Sugihara T, Ono N, Fujimoto T, Kusaoi M, Tamura N, Yamagata K, Sumida T, Hashimoto H, Ozaki S, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N. Association of TERT and DSP variants with microscopic polyangiitis and myeloperoxidase-ANCA positive vasculitis in a Japanese population: a genetic association study. *Arthritis Res Ther.* 2020 Oct 16;22(1):246. doi: 10.1186/s13075-020-02347-0.

・Minagawa H, Kawai T, Matsumoto A, Makino K, Sato Y, Nagasaka K, Tokura M, Tanaka N, Ito E, Yamada Y, Nakamura M, Yamada D, Suzuki M, Murata T, Kume H. Dermatomyositis associated with prostate adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation. *BMC Urol.* 2021 Jan 7;21(1):8. doi: 10.1186/s12894-020-00779-z.

・長坂 憲治. ANCA 関連血管炎をどう治療するか? *Heart View* 24 巻 8 号 Page771-775

2. 学会発表

・長坂 憲治, 要 伸也, 針谷 正祥. 臨床調査個人票を用いた顕微鏡的多発血管炎・多発血管炎性肉芽腫症の治療に関する検討. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020年8月

・針谷 正祥, 川崎 綾, 土屋 尚之, 佐田 憲映, 平野 史生, 杉原 毅彦, 天野 宏一, 山縣 邦弘, 土橋 浩章, 長坂 憲治, 渥美 達也, 本間 栄, 尾崎 承一, 丸山 彰一, 有村 義宏, 槇野 博史. ゲノムワイド関連解析と全ゲノムシーケンスによる日本人集団における抗好中球細胞質抗体の新規疾患関連候補遺伝子の同定. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020年8月

・川崎 綾, 佐田 憲映, 平野 史生, 小林 茂人, 長坂 憲治, 杉原 毅彦, 小野 伸之, 藤本 隆, 草生 真規雄, 田村 直人, 山縣 邦弘, 住田 孝之, 尾崎 承一, 橋本 博史, 槇野 博史, 有村 義宏, 針谷 正祥, 土屋 尚之. HLA-DRA 上流領域バリエントとMPO-ANCA 陽性血管炎の関連. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020年8月

H. 知的財産権の出願・登録

なし

【臨床病理分科会】

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班
分担研究報告書

臨床病理分科会報告

研究分担者：

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
川上 民裕 東北医科薬科大学 医学部 皮膚科学教室 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室 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 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 病理形態学講座 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 北海道大学病院 内科2 助教
武曾 恵理 田附興風会医学研究所 北野病院 腎臓内科 客員研究員

研究要旨 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し、血管炎病理診断コンサルテーションシステムならびにウェブ版血管炎病理アトラスを運用するとともに、血管炎病理学的所見における未解明問題として、GCA の大型血管病変の特徴、AAV の上気道生検組織の特徴、PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の相違を明らかにする課題ならびに FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出法開発に取り組んだ。今年度は 7 件の依頼症例に対し血管炎病理診断コンサルテーションを実施し、ウェブ版血管炎病理アトラスの画像使用について 2 件許諾した。また、ウェブ版血管炎病理アトラスのコンテンツの英文化に着手した。全国調査を行い、GCA の診断確定症例における大動脈病変の病理標本を review した。AAV の上気道生検組織の特徴として、筋性動静脈の血管炎や閉塞を抽出した。人工知能を用いた解析により、PAN と皮膚動脈炎の組織所見が異なる可能性を示唆した。FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出法として 2 つの抗原賦活法が提案され、検討を開始した。

A. 研究目的

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. 研究方法

1. 血管炎病理診断コンサルテーションシステムならびにウェブ版血管炎病理アトラスの運用
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

(倫理面への配慮)

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則って実施した。

C. 研究結果

1. 血管炎病理診断コンサルテーションシステムならびにウェブ版血管炎病理アトラスの運用
7 件の依頼症例に対し、血管炎病理診断コンサルテーションを実施した (表 1)。ウェブ版血管炎病理アトラスの画像使用について、2 件許諾した (表 2)。また、コンテンツの英文化に着手した。
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 (WG 座長：菅野祐幸)
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) を収集して、その大型血管病変の組織学的特徴を明らかにする。併せて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 症例 (extracranial GCA; EC-GCA) の組織像と比較する。症例の収集に当たっては厚労省難治性血管炎班の班員へのアンケートを実施し、また剖検輯報等の情報を参照した。本研究は信州大学医学部医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ける倫理審査の承認を受けて標本の提供を受けた。C-GCA with EECI 症例 1 例の大動脈炎病変を検討できた。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 EC-GCA と考えられる症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。

- 2) 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)
旭川医科大学耳鼻咽喉科より提供された OMAAV 病変と対照病変の組織標本について予備比較を行い、筋性動・静脈炎の有無、筋性動・静脈の閉塞の有無、浮腫・好酸球浸潤・形質細胞浸潤の程度が OMAAV 鑑別の組織学的指標となりうることを見出した。これらのパラメーターの妥当性を検証するため、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 黒川真奈絵教授の協力を得て、Training Set と Testing Set に分けた。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。今後、抽出した因子の validation を行う。
- 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 (WG 座長：石津明洋)
臨床的に確定診断されている PAN と CA の皮膚生検 (40 倍 HE 染色) 画像 (各 13 枚、

75 枚) をそれぞれ 10000 枚まで増幅し、トレーニング画像とテスト画像 (8:2) に分割した。畳み込みニューラルネットワークに入力し、学習曲線を用いて AI の正解率を、また、損失関数を指標として学習の成否を評価した。オリジナル画像を用いた場合、画像をグレースケールとした場合、RGB の単色成分のみを持つ画像とした場合、RGB の二つの色成分を持つ画像をした場合について解析した。AI は PAN と CA のオリジナル画像を 96% の正解率で識別した。画像をグレースケールとした場合や、赤・緑・青一色のみの画像とした場合には、損失関数の下降が見られず、学習は成功しなかったが、赤と緑の二色画像とした場合には、損失関数が下降し、学習の成功が示唆された。PAN と CA の HE 染色画像には何らかの差異が存在し、それは赤と緑の色情報に反映されている。

4) FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出

IgA 血管炎の診断が確定している症例の皮膚生検 FFPE 切片を収集し、IgA や補体の沈着を検出するための抗原賦活法を検討する。分科会構成員の各施設で解析対象症例の有無を調査した結果、30 例ほどが該当した。また、抗原賦活法として異なる 2 つの方法が提案された。今後解析を実施する。

D. 考察

血管炎病理診断コンサルテーションとウェブ版血管炎病理アトラスを運用することにより、血管炎病理診断の課題が浮き彫りになってきた。そして、その課題を解決するべく 4 つのプロジェクトに鋭意取り組んでいる。

E. 結論

各プロジェクトは順調に進行している。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) [Fukazawa R](#), [Kobayashi J](#), [Ayusawa M](#), [Hamada H](#), [Miura M](#), [Mitani Y](#), [Tsuda E](#), [Hiroyuki Nakajima](#), [Matsuura H](#), [Ikeda K](#), [Nishigaki K](#), [Suzuki H](#), [Takahashi K](#), [Suda K](#), [Kamiyama H](#), [Onouchi Y](#), [Kobayashi T](#), [Yokoi H](#), [Sakamoto K](#), [Ochi M](#), [Kitamura S](#), [Hamaoka K](#), [Senzaki H](#), [Kimura T](#), [on behalf of the Japanese Circulation Society Joint Working Group](#). JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circ J* 84: 1348-1407, 2020.

2) [Kobayashi T](#), [Ayusawa M](#), [Suzuki H](#), [Abe J](#), [Ito S](#), [Kato T](#), [Kamada M](#), [Shiono J](#), [Suda K](#), [Tsuchiya K](#), [Nakamura T](#), [Nakamura Y](#), [Nomura Y](#), [Hamada H](#), [Fukazawa R](#), [Furuno K](#), [Matsuura H](#), [Matsubara T](#), [Miura M](#), [Takahashi K](#). Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (6th revised edition). *Pediatr Int* 60: 1135 -1138, 2020.

3) [武曾恵理](#). ANCA 関連腎炎の治療. エビデンスに基づく急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) の診療ガイドライン 2020. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 難治性腎疾患に関する調査研究班編集. 東京医学社. 2020.

4) [石津明洋](#). 薬剤関連抗好中球細胞質抗体. 日本医師会雑誌 149(特別号(2)), S347-S349, 2020.

5) [Ikeda T](#), [Kawakami T](#), [Arimura Y](#), [Ishiguro N](#), [Ishizu A](#), [Ito F](#), [Ito-Ihara T](#), [Okuyama N](#), [Ono S](#), [Suzuki K](#), [Sugawara K](#), [Seishima M](#), [Kodera M](#), [Tanaka M](#), [Hasegawa M](#), [Furukawa F](#), [Yamaguchi Y](#), [Yoshizaki A](#), Revised committee for guidelines for the management of vasculitis and vascular disorders of the Japanese Dermatological Association. Survey of Japanese dermatological vasculitis specialists on cases of cutaneous arteritis (cutaneous polyarteritis nodosa). *J Dermatol* 47(5): 534-537, 2020.

- 6) Nakazawa D, Ishizu A. Immunothrombosis in Severe COVID-19. *EBioMedicine* 59: 102942, 2020.
- 7) Kobayashi M, Matsumoto Y, Satomi H, Tateishi A, Ohya M, Ito I, Kanno H. The ratio of CD163-positive macrophages to Iba 1-positive macrophages is low in the intima in the early stage of cutaneous arteritis. *Immunologic Res* 68(3): 152-160, 2020.
- 8) Takahashi-Kobayashi M, Usui J, Kaneko S, Sugiyama H, Nitta K, Wada T, Muso E, Arimura Y, Makino H, Matsuo S, Yamagata K. Age-dependent survival in rapidly progressive glomerulonephritis: A nationwide questionnaire survey from children to the elderly. *PLoS One* 15(7): e0236017, 2020.
- 9) Yokoi S, Kasuno K, Nishimori K, Nishikawa S, Nishikawa Y, Morita S, Kobayashi M, Fukushima S, Mikami D, Takahashi N, Oota Y, Kimura H, Soya Y, Kimata S, Nishimura K, Ono T, Muso E, Yoshida H, Yodoi J, Iwano M. Analytical and clinical validation of rapid chemiluminescence enzyme immunoassay for urinary thioredoxin, an oxidative stress-dependent early biomarker of acute kidney injury. *Clin Chim Acta* 507: 271-279, 2020.
- 10) Watanabe-Kusunoki K, Nakazawa D, Ishizu A, Atsumi T. Thrombomodulin as a physiological modulator of intravascular injury. *Front Immunol* 11: 575890, 2020.
- 11) Uno K, Muso E, Ito-Ihara T, Endo T, Yasuda Y, Yagi K, Suzuki K. Impaired HVJ-stimulated Interferon producing capacity in MPO-ANCA-associated vasculitis with rapidly progressive glomerulonephritis lead to susceptibility to infection. *Cytokine* 136: 155221, 2020.
- 12) Kobayashi M, Matsumoto Y, Ohya M, Harada K, Kanno H. Histological and immunohistochemical evaluation of infiltrating inflammatory cells in Kawasaki disease arteritis lesions. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 29(1): 62-67, 2021.
- 13) Iwasaki S, Watanabe T, Tsuji T, Otsuka T, Makita K, Fukasawa Y, Ishizu A. Infliximab-induced granulomatous vasculitis with amyloid deposition in the tongue of a patient with Behçet's disease. *J Clin Rheumatol* (in press)
- 14) Ota H, Sato C, Igarashi A, Inoue S, Masuda S, Ishizu A, Watanabe M. Spontaneously regressed granulomatosis with polyangiitis: a case report. *Respiratory Invest* (in press)
- 15) Kawakami T, Tamura U, Dong Y, Yoshinari M, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibodies in patients with cutaneous vasculitis: possible involvement in the pathogenesis. *J Dermatol* (in press)
- 16) Abe Y, Saeki K, Dobashi H, Kawakami T, Hayashi T, Kobayashi M, Kaname S, Harigai M, Tamura N. Clinical characteristics and social productivity levels of patients with malignant rheumatoid arthritis based on a nationwide clinical database in Japan: annual survey from 2003 to 2014. *Mod Rheumatol* (in press)
- 17) Sato W, Yokouchi Y, Oharaseki T, Asakawa N, Takahashi K. The pathology of Kawasaki disease aortitis: a study of 37 cases. *Cardiovasc Pathol* (in press)
- 18) 高橋 啓, 大原関利章, 横内 幸. COVID-19 と川崎病—SARS-CoV2 関連小児多臓器炎症症候群と川崎病—. *呼吸器内科* 39: 66 -71, 2021.

2.学会発表

- 1) Kawakami T. Dermatological perspective on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), including the MIRRA study (mepolizumab, an anti-IL-5 antibody treatment). Mepolizumab EGPA seminar. The XX IV International Pigment Cell Conference. Yamagata, 2020.
- 2) Ishizu A. Updates on the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. JSA/WAO Joint Congress 2020. Online.
- 3) Takahashi K. Pathology of Cardiovascular Lesion of Kawasaki Disease. Third annual conference of Indian Society of Kawasaki Disease. Online, 2020.
- 4) 石津明洋. 血管炎と NETs. 第 109 回日本病理学会総会・ワークショップ 6. 血管疾患の病態病理. Online, 2020.
- 5) 池田栄二. 神経系血管バリアーの機能異常と疾患.

第 109 回日本病理学会総会・ワークショップ 6. 血管疾患の病態病理. Online, 2020.

6) 石津明洋. AAV 病態解明の update. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム 7. 全身性血管炎の病態と診療の update. Online, 2020.

7) 西端友香, 益田紗季子, 中沢大悟, 外丸詩野, 石津明洋. 抗好中球細胞質抗体(ANCA)に続き抗糸球体基底膜(GBM)抗体が産生されるメカニズム. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会. Online, 2020.

8) 宮部千恵, 川上民裕. 皮膚血管炎における抑制性共刺激因子の役割. 第 119 回日本皮膚科学会総会. Online, 2020.

9) 川上民裕. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の最新の病態理解と治療. 皮膚疾患の病態・治療と好酸球. 第 119 回日本皮膚科学会総会. Online, 2020.

10) 川上民裕. 血管炎・血管障害診療ガイドライン委員会のこれまでとこれから. 日本皮膚科学会“初”の新 Minds 法による本格的ガイドラインの作成新血管炎・血管障害診療ガイドライン改訂委員会の試み. 第 119 回日本皮膚科学会総会. Online, 2020.

11) 池田高治, 小松俊郎, 宮部千恵, 高橋一夫, 川上民裕. 早期のメボリズマブ投与が有用であった好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の一例. 第 119 回日本皮膚科学会総会. Online, 2020.

12) 川上民裕. 血管炎 自己免疫疾患 up date. 第 84 回日本皮膚科学会東部支部学術大会. Online, 2020.

13) 渋谷倫太郎, 小野さち子, 川上民裕, 梶島健治. ステロイド内服拒否によりアザチオプリンで加療した皮膚動脈炎の一例. 第 84 回日本皮膚科学会東京支部学術大会. Online, 2020.

14) 川上民裕. 皮膚科診療における血管炎の診断から治療まで. 日本臨床皮膚科医会岡山県支部・日本皮膚科学会岡山地方会. Online, 2020.

15) 川上民裕. 臨床医の立場から血管炎を科学する. 第 71 回日本皮膚科学会中部支部学術大会. Online, 2020.

16) 川上民裕, 董宇鵬, 小松俊郎, 横山華英, 池田高治, 高橋一夫. 国際的な流通キットを使用した皮

膚血管炎における抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体の測定. 第 71 回日本皮膚科学会中部支部学術大会. Online, 2020.

17) 高橋 啓, 横内 幸, 大原関利章, 浅川奈々絵, 佐藤若菜. 冠動脈非形成川崎病既往成人 4 突然死例の病理学的検討. 第 56 回日本小児循環器学会・学術集会. Online, 2020.

18) 大原関利章, 高橋 啓. *Candida albicans* 細胞壁多糖で誘導される川崎病血管炎マウスモデルの血管炎発症機序と治療戦略. 第 94 回日本感染症学会総会, イブニングシンポジウム 4, 真菌感染症の発症病態と治療戦略における新知見. Online, 2020.

19) 大原関利章, 横内 幸, 浅川奈々絵, 佐藤若菜, 三浦典子, 大野尚仁, 高橋 啓. カンジダ細胞壁多糖誘導川崎病血管炎マウスモデルにおける血管炎誘発物質接種後の血清サイトカインの経時的変動. 第 56 回日本小児循環器学会総会. Online, 2020.

20) 大原関利章, 浅川奈々絵, 横内 幸, 佐藤若菜, 三浦典子, 大野尚仁, 高橋 啓. 血管炎と高脂血症はマウス生命予後を低下させる—カンジダ細胞壁多糖誘導川崎病血管炎モデルを用いた検討—. 第 40 回日本川崎病学会・学術総会. Online, 2020.

21) 谷口美咲, 寺柿万理子, 遠藤知美, 武曾恵理, 福井基成, 塚本達雄. 間質性肺炎の経過中に顕微鏡的多発血管炎による急速進行性糸球体腎炎を発症した一例. 第 50 回日本腎臓学会西部部会, 和歌山, 2020.

22) 猪原登志子, 八城正知, 武曾恵理. 阪神淡路大地震後の ANCA 関連血管炎. 第 65 回日本透析医学会総会, 大阪, 2020.

23) 川村美保, 水谷陽子, 松山かなこ, 周円, 宮崎龍彦, 清島真理子. IgG/IgM 血管炎および IgA 血管炎の臨床的組織学的比較検討. 日本臨床皮膚科医会. 第 36 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術集会, 浜松, 2020.

24) 石津明洋. 病理から見た皮膚症状を来す血管炎. 第 84 回日本皮膚科学会東京支部学術大会. シンポジウム 2. 診療科横断的に考える血管炎の病態. Online, 2020.

25) 菅野祐幸, 小林実喜子, 池田栄二, 鬼丸満穂, 倉田美恵, 石津明洋. 巨細胞性動脈炎の大型血管病変の病理学的特徴. 厚労省「難治性血管炎班」臨床病理分科会プロジェクト研究. 第 25 回日本血管病理研究会. Online, 2020.

26) 宮崎龍彦, 小林一博, 新居俊典, 酒々井夏子, 石津明洋, 武曾恵理, 小川弥生, 中沢大悟, 黒川真奈絵. OMAAV の上気道生検組織の病理学的特徴. 厚労省「難治性血管炎班」臨床病理分科会プロジェクト研究. 第 25 回日本血管病理研究会. Online, 2020.

27) 新海隼人, 加藤千恵次, 川上民裕, 高橋 啓, 西端友香, 益田紗季子, 田中 敏, 外丸詩野, 石津明洋. 人工知能による結節性多発動脈炎と皮膚動脈炎の皮膚生検画像の鑑別. 厚労省「難治性血管炎班」臨床病理分科会プロジェクト研究. 第 25 回日本血管病理研究会. Online, 2020.

28) 高橋一夫, 宮部千恵, 池田高治, 菅原正幸, 川上民裕. 下腿潰瘍から診断に至った抗リン脂質抗体症候群の 1 例. 第 50 回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会. Online, 2020.

29) 川上民裕. 実臨床からみた血管炎症候群とアトピー性皮膚炎におけるタクロリムス軟膏の位置付け. 日本皮膚科学会岩手地方会学術大会第 394 回例会. 盛岡, 2021.

30) 武曾恵理. EGPA を含む ANCA 関連血管炎・腎炎の診断の治療の展開. 広島血管炎セミナー2021 Online, 2021.

H. 知的財産権の出願・登録

該当なし。

表 1. 血管炎病理診断コンサルテーション実績概要

症例	年 齢	性 別	依頼概要	コンサルタント所見	
				A	B
VC035	9	男	4歳時に発熱，骨髄炎，強膜炎発症 鼻中隔軟骨炎，肺出血を疑う画像所見 大動脈基部炎と狭心症，脾梗塞，顔面神経麻痺 ステロイド依存性，ANCA陰性 4歳時に生検した骨：血管炎？	Indefinite for vasculitis	Indefinite for vasculitis
VC036	46	男	間質性肺炎，MPO-ANCA 12.1 U/ml，腎炎なし 結節性紅斑様皮疹部から生検：MPA？	Thrombophlebitis, granulomatous	Suggestive of Thrombophlebitis
VC037	37	男	2020年4月に頭痛，5月に意識障害 白血球増多，CRP上昇，ANCA陰性，IgG4<135 MRIにて左乳突蜂巣炎＋硬膜下膿瘍 抗菌薬投与で改善なし 穿頭硬膜生検 硬膜切除，人工硬膜置換術 PSL 60mgで改善，CRP陰性化 血管炎？	Hypertrophic pachymeningitis possibly associated with granulomatous vasculitis	Hypertrophic pachymeningitis possibly associated with granulomatous vasculitis
VC039	53	男	2003年 急性心筋梗塞 2011年 左大腿動脈仮性動脈瘤 2012年 腹部大動脈瘤 2020年 右外腸骨動脈破裂 2020年 CABG+冠動脈切除 結合組織脆弱性疾患？	検討中	
VC040	31	男	臨床診断：アスペルガー症候群，統合失調症 2018年 不穏 2019年 右不全片麻痺 MRIで脳梗塞疑い 脳生検 PCNSV？	Suggestive of Vasculopathy	Cerebral microcirculatory disturbance-based ischemic damage, Suggestive
VC041	30	女	倦怠感，両下肢紫斑，顕微鏡的血尿 皮膚生検にて白血球破砕性血管炎（IgA沈着なし） プレドニン 25 mg/day の投与に反応乏しい IgA 血管炎？	Leukocytoclastic vasculitis	Leukocytoclastic vasculitis, IgA vasculitis, consistent with

表 2. ウェブ版血管炎病理アトラスの画像使用許諾

申請日	申請者	目的	諾否
2020/9/20	青梅市立総合病院 長坂憲治	神奈川地区のリウマチ専門医を対象とした研究会	諾
2019/11/19	北海道大学大学院保健科学研究院 石津明洋	第 84 回日本皮膚科学会東京支部学術大会シンポジウム	諾

【領域横断分科会】

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班
分担研究報告書

領域横断分科会報告

研究分担者 田村直人 順天堂大学 医学部 膠原病内科 教授

研究分担者：

田村 直人 順天堂大学大学院 医学系研究科 教授

河野 肇 帝京大学 医学部 内科学講座 教授

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

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

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

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

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

矢嶋 宣幸 昭和大学 医学部 准教授

宮脇 義亜 岡山大学病院 新医療研究開発センター 助教

田巻 弘道 聖路加国際病院 医長

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

研究要旨 血管炎は複数の疾患からなる多臓器疾患であり、多くの診療科が関連する。血管炎の医療水準・患者QOL向上に関する領域横断的な問題を解決するために、血管炎の診療実態調査や医師および患者向けの普及・啓発活動、血管炎に関する新規検査・治療の開発状況、国際共同臨床研究、全身性血管炎に関する診療ガイドライン作成補助等に関する研究を行った。

A. 研究目的

血管炎の診療実態調査や、医師および患者向けの知識の普及・啓発活動を関連診療科の協力のもとに行うこと、血管炎の検査や治療薬・治療法に関する国内外の最新情報を収集するとともに、国際共同臨床研究への参加支援を行うこと、血管炎に関する診療ガイドライン作成のサポートおよび作成を担う研

究者育成を行うこと、などを目的とし、すべての原発性血管炎に関する活動を行うことを目的とする。

B. 研究方法

1) 診療実態調査、普及・啓発活動について
関連学会との合同企画、市民公開講座、ホームページの改訂等を行った。また、ANCA 関連血管炎診療を

行っている医師を対象とした治療実態に関するアンケート調査を行った。

2) 国際的活動と最新の情報収集について
国際会議に出席し、最新の臨床研究等について情報を共有した。国際共同臨床研究への参加を支援し、研究を推進した。

3) 新規検査および治療の開発状況について
Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC) Investigators Meeting や学会からの情報、臨床研究データベース ClinicalTrials. gov.、PubMed による検索を行い治療については現在開発中のもの、検査については過去3年間の新規検査について情報を収集した。

4) 診療ガイドライン作成のためのシステマティック・レビュー (SR) 研究者の育成

本研究班ならびに自己免疫疾患に関する調査研究班が、各々の班で作成する診療ガイドラインのSRを行う研究者を育成することを目的として、実際のCQを用いた勉強会を共同で行った。

(倫理面への配慮)

本研究においては倫理面への配慮上、特に問題となる点はない。アンケート調査においても無記名であり、患者情報も含まないため、倫理面での問題は存在しない。

C. 研究結果

1) 診療実態調査、普及・啓発活動について

顕微鏡的多発血管炎 (MPA) および多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) の治療実態について、最近の ANCA 関連血管炎診療経験を有する内科医を対象とした症例提示を含む 19 問からなるアンケート調査を実施した。腎臓内科、膠原病内科、呼吸器内科、その他の内科医 335 名のうち、最近 1 年間で 5 例以上の治療経験がある 202 名について、現在、結果を解析中である。

関連学会との合同企画として、2020 年 10 月 10 日に日本鼻科学会において「上気道の難治性血管炎の臨床像と病態」というタイトルで合同シンポジウム

を行った。

市民公開講座については、COVID-19 流行の状況から、今年度は「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」というテーマで、インターネット動画配信を行った。患者会や関連施設に案内を行い、本研究班のホームページからアクセスできるような形とした。コンテンツは、血管炎の概要、血管炎 6 疾患の各疾患、小児の血管炎、血管炎の医療福祉制度、の 9 項目で、それぞれ 20-30 分程度の教育動画の配信を行った。

ホームページを刷新し、より利便性を高めたものとした。

2) 国際的活動について

2021 年 11 月 1 日に VCRC Investigators Meeting, 11 月 2 日に European Vasculitis Study Annual Meeting に本研究班から複数名が参加し、国内で行っている AAVTCZ 試験、国際臨床研究である ARAMIS の進捗などについて報告を行い、また海外の臨床研究における最新情報を共有した。ARAMIS は皮膚血管炎を対象としたランダム化比較試験で国内では目標症例数 12 例であり、4 症例が登録済みである。Vasculitis Pregnancy Registry (V-PREG) についても国内で進行中である。

また、ANCA 関連血管炎の患者報告アウトカムである AAV-PRO について多言語化が行われているが、日本語訳も現在、本研究班で作成中である。

3) 新規検査および治療の開発状況について

VCRC Investigators Meeting で報告された大型、中小型、およびその他の血管炎に対する臨床研究はそれぞれ 7 件 (GCA5 件、TAK2 件、うち第Ⅲ相 3 件、第Ⅱ相 2 件)、16 件 (GPA and/or MPA 12 件、EGPA4 件)、2 件であった。ClinicalTrials. gov. に登録されている第Ⅱ相以上の血管炎の介入試験件数は以下の表の通りで、多くの臨床試験が進行中であった。

新規検査として、新たな ANCA 測定法の報告はなかった。BAFF, APRIL について、ANCA 関連血管炎に伴う肥厚性硬膜炎での髄液中における上昇、MPO-ANCA 陽性 ANCA 関連血管炎における血清での増加など複数

の報告があった。画像検査では、巨細胞性動脈炎 (GCA) における PET/CT、高安動脈炎・GCA における DWIBS 撮影に関する有用性の報告があった。

表. 現在進行中の臨床試験件数 (第Ⅱ相以上)

(ClinicalTrials.gov.)

疾患	開始前	登録中	継続中 登録なし	終了	合計
GCA	4	8	3	9	24
TAK	2	4	1	2	9
PAN	0	2	0	3	5
MPA	2	4	2	12	20
GPA	1	6	3	20	30
EGPA	1	4	1	6	12

4) 診療ガイドライン作成のためのシステマティック・レビュー (SR) 研究者の育成

診療ガイドライン作成のSR勉強会を開催した。コクランジャパンに実施協力を依頼した。参加者は募集のうえ30名に選抜し、血管炎ガイドライン担当は14名7ペアとした。第1回勉強会は2020年10月18日に行い、メタアナリシスの概要、レビュークエスチョンの設定、データ抽出、観察研究の系統的レビュー、登録基準チェック (Rayyan) 演習などについての主に講義、質疑応答を行った。その後は各ペアに実際のガイドラインのCQが割り振られ、SR経験豊富な医師による質問窓口を設けてSR作業が開始された。第2回勉強会は2021年2月21日に、RevMan 使用法、Risk Of Bias 評価等について演習を中心として行った。来年度は2回の勉強会を予定している。

D. 考察

MPA および GPA の治療実態に関するアンケート調査を実施した。結果は解析中であるが、2017年 ANCA 関連血管炎診療ガイドラインに沿った治療がどれくらい行われているか、各診療科間で差があるか、等の解析を行い、治療実態を明らかにする予定である。また市民公開講座について、今年度はインターネット配信したことで、患者が疾患やトピックを選んで

自由な時間で視聴できるため、対面での公開講座にくらべて利点もあると思われた。

国際活動について、会議はWeb開催であったが本研究班からの情報発信も行い、共有することができたと考えられた。また、国際共同研究も順調に進行している。新規検査・治療についての情報は今後も定期的に検索する予定である。

SR勉強会については、これまで順調に行われており、来年度以降にさらなる成果が得られると考えられる。

E. 結論

領域横断的に血管炎の医療水準や患者QOL向上を目的とした複数のテーマについて研究を行い、一定の成果を得た。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

・田村直人. リウマトイド血管炎 (RV). 抗リン脂質抗体症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管炎の治療の手引き 2020, 診断と治療社, 東京, 2020;63-70

・田村直人. 血管炎症候群を理解する. 診る ANCA 関連血管炎をいかに診断するか?. Heart View, 2020;24:700-707

・Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, Ishii T, Ooka S, Niino H, Tamura N, Banno S, Yoshifuji H, Sakata Y, Kawakami A, Atsumi T, Furuta S, Kohsaka H, Suzuki K, Hara R, Maejima Y, Tsukamoto H, Takasaki Y, Yamashita K, Okada N, Yamakido S, Takei S, Yokota S, Nishimoto N. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. Rheumatology, 2020;59: 2427-2434

- ・Abe Y, Yamaji K, Endo Y, Kusaoi M, Nakano S, Yang KS, Tada K, Tsuda H, Tamura N. Plasma exchange therapy to reduce mortality in Japanese patients with diffuse alveolar hemorrhage and microscopic polyangiitis. Therapeutic apheresis and dialysis, 2020;24:208-214
- ・Nakajima S, Chiba A, Makiyama A, Hayashi E, Murayama G, Yamaji K, Kobayashi S, Tamura N, Takasaki Y, Miyake S. Association of mucosal-associated invariant T cells with different disease phases of polymyalgia rheumatic. Rheumatology (Oxford), 2020;59: 2939-2946
- ・Abe Y, Harada M, Tada K, Yamaji K, Tamura N. Elevated cerebrospinal fluid levels of total protein in patients with secondary central nervous system vasculitis and giant cell arteritis. Modern Rheumatology, 2020;30: 1033-1038
- ・Abe Y, Saeki K, Dobashi H, Kawakami T, Hayashi T, Kobayashi M, Kaname S, Harigai M, Tamura N. Clinical characteristics and social productivity levels of patients with malignant rheumatoid arthritis based on a nationwide clinical database in Japan: annual survey from 2003 to 2013. Modern Rheumatology, 2020; 31:1-8
- ・Kawasaki A, Namba N, Sada KE, Hirano F, Kobayashi S, Nagasaka K, Sugihara T, Ono N, Fujimoto T, Kusaoi M, Tamura N, Yamagata K, Sumida T, Hashimoto H, Ozaki S, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N. Association of TERT and DSP variants with microscopic polyangiitis and myeloperoxidase-ANCA positive vasculitis in a Japanese population: a genetic association study. Arthritis research & therapy, 2020; 22:246
- ・駒形嘉紀. 大型血管炎. 日本医師会雑誌 「免疫・炎症疾患のすべて」, 日本医師会, 東京, 2020; S190-193
- ・駒形嘉紀. 補体の代替経路とANCA関連血管炎. リウマチ科, 2020; 64: 232-238
- ・駒形嘉紀. ANCA関連血管炎の最新治療とその使い分け. 炎症と免疫, 2021; 29: 37-40
- ・駒形嘉紀. ANCA関連血管炎. Medical Practice, 2021; 38: 358-365
- ・Hayashida M, Miyoshi J, Mitsui T, Miura M, Saito D, Sakuraba A, Kawashima S, Ikegaya N, Fukuoka K, Karube M, Komagata Y, Kaname S, Okada AA, Fujimori S, Matsuura M, Hisamatsu T. Elevated fecal calprotectin and lactoferrin are associated with small intestinal lesions in patients with Behçet disease. J Gastroenterol Hepatol, 2020; doi: 10.1111/jgh.14995
- ・Sugihara T, Hasegawa H, Uchida HA, Yoshifuji H, Watanabe Y, Amiya E, Maejima Y, Konishi M, Murakawa Y, Ogawa N, Furuta S, Katsumata Y, Komagata Y, Naniwa T, Okazaki T, Tanaka Y, Takeuchi T, Nakaoka Y, Arimura Y, Harigai M, Isobe M; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS). Associated factors of poor treatment outcomes in patients with giant cell arteritis: clinical implication of large vessel lesions. Arthritis Research & Therap, 2020;22:72
- ・Ono K, Kishimoto M, Shimasaki T, Uchida H, Kurai D, Deshpande GA, Komagata Y, Kaname S. Reactive arthritis after COVID-19 infection. RMD Open, 2020;6: e001350
- ・Keino H, Watanabe T, Nakayama M, Komagata Y, Fukuoka K, Okada AA. Long-term efficacy of early infliximab-induced remission for refractory uveoretinitis associated with Behçet's disease. Br J Ophthalmol, 2020; doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316892

- ・Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Aljayyousi R, Andrews J, Bruchfeld A, Camilleri B, Carette S, Cheung CK, Derebail V, Doulton T, Forbess L, Fujimoto S, Furuta S, Gewurz-Singer O, Harper L, Ito-Ihara T, Khalidi N, Klocke R, Koenig C, Komagata Y, Langford C, Lanyon P, Luqmani RA, Makino H, McAlear C, Monach P, Moreland LW, Mynard K, Nachman P, Pagnoux C, Pearce F, Peh CA, Pusey C, Ranganathan D, Rhee RL, Spiera R, Sreih AG, Tesar V, Walters G, Weisman MH, Wroe C, Merkel P, Jayne D; RITAZAREM coinvestigators; RITAZAREM co-investigators. Smith RM, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2020; 79:1243-1249
- ・杉山 斉. 急速進行性糸球体腎炎, 腎疾患・透析最新の治療 2020-2022. 南江堂, 東京, 2020;116-119
- ・Yokoe Y, Tsuboi N, Imaizumi T, Kitagawa A, Karasawa M, Ozeki T, Endo N, Sawa Y, Kato S, Katsuno T, Maruyama S, Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sada KE, Sugiyama H, Amano K, Arimura Y, Atsumi T, Yuzawa Y, Dobashi H, Takasaki Y, Harigai M, Hasegawa H, Makino H, Matsuo S. Clinical impact of urinary CD11b and CD163 on the renal outcomes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. Online ahead of print, 2020
- ・坂東政司. 好酸球性肺炎. 今日の診断指針 私はこう治療している, 医学書院, 東京, 2020; 319-320
- ・坂東政司. 特発性肺線維症 (IPF) . 今日の治療指針 第8版, 医学書院, 東京, 963-965, 2020
- ・坂東政司. 特発性肺線維症の国際ガイドライン, 間質性肺疾患診療マニュアル改訂第3版, 南江堂, 東京, 2020;24-31
- ・坂東政司. IPFの診断・治療ガイドライン:国際比較を踏まえて. *呼吸器内科*, 38, 2020;547-553
- ・坂東政司. 間質性肺炎の包括的管理 薬物療法. *日呼吸ケアリハ会誌*, 29, 2020;38-41
- ・Kawaguchi M, Nakayama M, Bando M, Hisata S, Mato N, Suzuki T, Takemura T, Hagiwara K. A case of lymphocytic interstitial pneumonia presenting with a ground glass nodule as an initial finding. *Respir Med Case Rep*, 2020;31:101279
- ・Yamauchi H, Bando M, Shinozaki-Ushiku A, Ogura T, Takemura T, Sato M, Hagiwara K. Is unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia a result of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis?. *Respir Investig*, 2020;58:502-505
- ・Sada KE, Ohashi K, Asano Y, Hayashi K, Morishita M, Watanabe H, Matsumoto Y, Fujimoto S, Takasaki Y, Yamagata K, Banno S, Dobashi H, Amano K, Harigai M, Arimura Y, Makino H, and the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS) (Fujii T), and the Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Treatment-related damage in elderly-onset ANCA-associated vasculitis: safety outcome analysis of two nationwide prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther*, 2020; Epub ahead of print
- ・藤井隆夫. 抗好中球細胞質抗体 (ANCA). *内科*, 2020; 125:866
- ・藤井隆夫. 結節性多発動脈炎 (PAN). *日本医事新報*, 2020; 5014:41
- ・藤井隆夫. 顕微鏡的多発血管炎と MPO-ANCA 関連間質性肺炎. *リウマチ科*, 2020; 65: 61-66
2. 学会発表
- ・田村直人. 基調講演 上気道の難治性血管炎の臨

床像と病態. 第 59 回日本鼻科学会総会・学術講演会
シンポジウム 2, 順天堂大学新研究棟, 東京, 2020
年 10 月 10 日

・田村直人, 渥美達也, 岡本奈美, 高橋伸典, 中島
敦夫, 中島亜矢子, 藤井隆夫, 松野博明, 林悦子,
石田篤子, 那知新也, 桑名正隆, 高木理彰, 竹内勤.
中小型血管炎 (ANCA 関連血管炎) 好酸球性多発血
管炎性肉芽腫症を対象としたメポリズマブの製造販
売後調査. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集
会, Web 開催, 2020 年 8 月 17 日-9 月 15 日

・河本敏雄, 小笠原倫大, 村本祐子, 松下雅和, 山
中健次郎, 山路健, 田村直人. 大型血管炎 巨細胞
性動脈炎の Cranial type の画像診断の最適化とし
て, 3DCTA を道標として血管エコーで診断する方
法の提案. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集
会, Web 開催, 2020 年 8 月 17 日-9 月 15 日

・富田裕之, 林絵利, 多田久里守, 山路健, 田村直
人. 消化管潰瘍、腎障害を伴った成人発症 IgA 血管
炎の 1 例. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集
会, Web 開催, 2020 年 8 月 17 日-9 月 15 日

H. 知的財産権の出願・登録

特になし

【小児血管炎研究】

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
分担研究報告書

小児血管炎研究報告

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・准教授
	伊藤秀一	横浜市立大学医学部・教授
	神田祥一郎	東京大学医学部小児科・特任講師
	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	東京女子医科大学医学部・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学系小児科学分野・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
	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

研究要旨 小児血管炎研究は、高安動脈炎、結節性多発動脈炎、ANCA 関連血管炎、川崎病を研究対象疾患とし、中・小型血管炎臨床分科会、大型血管炎臨床分科会の中で研究を進めつつ、小児血管炎研究を横断的に推し進める。高安動脈炎については女性患者の妊娠・出産に関する実態調査を行い中間解析ながら特徴的な臨床像が明らかになってきた。ANCA 関連血管炎では診療ガイドライン作成に小児科の視点で参加した。川崎病においては診断・治療ガイドラインの改訂を進めると共に、指定難病疾病追加申請を行った。小児血管炎の診断基準・治療指針・重症度分類、小児から成人への移行期医療、妊娠・出産などについて小児・若年者血管炎の研究を進め、成人血管炎と対比することで小児血管炎の特徴を明らかにする。さらに、シンポジウム、公開講座などを企画、開催し啓発活動を行っていく。

A. 研究目的:

小児血管炎は稀少であるが故にその実態が明らかでない点が多い。小児科領域における難治性血管炎研究を横断的に推し進め、小児難治性血管炎の特徴を明らかにすること、小児血管炎に対する理解の普及・啓発をはかること、診断・診療ガイドラインに反映させることを目的とする。

B. 研究方法:

小児高安動脈炎、結節性多発動脈炎、川崎病、ANCA 関連血管炎に関する研究を大型血管炎臨床分科会、および中・小型血管炎臨床分科会の

中で進める。

1. 高安動脈炎

- 1)大型血管炎コホート研究対象施設を中心として高安動脈炎女性患者と妊娠・出産に関する実態調査を行う。
- 2)小児リウマチ疾患に対するトシリズマブ治療の中で小児高安動脈炎の診断と治療、トシリズマブ療法実施症例の集積を行う。
- 3)成人期高安動脈炎との比較を行うことで小児の高安動脈炎の特徴を明らかにする。

2. 結節性多発動脈炎(PAN)

中・小型血管炎臨床分科会 PAN ワーキンググループ

ブにおいて活動を行う。

3. ANCA 関連血管炎

- 1) ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン作成に小児血管炎研究として参加する。
- 2) 関連学会においてワークショップを企画する。

4. 川崎病

- 1) 2019 年公表「診断の手引き第 6 版」をより広く理解するための解説書を作成する。
- 2) 関連学会による川崎病急性期および遠隔期治療ガイドラインの改訂作業に参加する。
- 3) 欧米において川崎病との異同が注目されている小児多系統炎症性症候群(MIS-C)の我が国における発生状況、川崎病の発生状況の実態調査を行う。
- 4) 川崎病性巨大動脈瘤の指定難病追加申請を行う。

5. 小児血管炎疾患の啓発活動

小児血管炎の理解を広めるために、関連学会においてシンポジウム、公開講座などの開催を試みる。

C. 結果:

1. 高安動脈炎 :

- 1) 「高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査」により症例が集積されつつあり、患者の疾患活動性、心血管病変の有無、妊娠・分娩時の治療状況、母体合併症、出生児転機などが解明されつつある。
- 2) 日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会編『小児リウマチ疾患へのトシリズマブ治療の理論と実際』作製にあたり、「小児高安動脈炎の診断と治療、トシリズマブ使用下での疾患活動性の評価、治療の実際」について本班小児血管炎研究協力者が担当し準備を進めている。

2. 小児結節性多発動脈炎(PAN):

PAN 治療ガイドライン作成ワーキンググループへ参加し活動を行った。

3. 小児 ANCA 関連血管炎:

ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン作成に小児血管炎研究として参加し、『抗リン脂質抗体症候

群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管の手引き 2020』の発行に協力した。

4. 川崎病:

- 1) 2019 年 5 月公表の川崎病診断の手引き改訂第 6 版の解説書である『川崎病診断の手引き改訂第 6 版ガイドブック』の編集、執筆、発行に本班小児血管炎研究担当者が編集委員、執筆者として参加した。
- 2) 日本循環器学会『川崎病心血管後遺症診断と治療ガイドライン』および日本小児循環器病学会『川崎病急性期治療のガイドライン』の執筆を本班小児血管炎研究担当者が担当した。
- 3) 日本川崎病学会運営委員に対し 2020 年 1 月から 10 月における川崎病および MIC-S の発生状況をアンケート調査した。川崎病は前年と比較して大幅に減少している一方、MIS-C の発生は確認できなかった。調査結果は日本川崎病学会ホームページに公開した。
- 4) 重篤な川崎病後遺症を残した成人例に対する医療支援を行うため、小児慢性特定疾患「川崎病性冠動脈瘤」から継続した「川崎病性巨大冠動脈瘤」を本班が代表申請組織となり関連 7 学会と共に指定難病疾病追加申請を行った。

5. 啓発活動・情報共有

- 1) 第 56 回日本小児腎臓病学会 ワークショップ「ANCA 関連腎炎の最新の知見」2021 年 7 月予定
- 2) 第 41 回日本川崎病学会 本班、日本小児リウマチ学会、日本小児腎臓病学会、日本川崎病学会による小児血管炎に関する合同シンポジウム 2021 年 11 月予定

D. 考察:

1. 小児血管炎研究担当者は臨床分科会の中で研究を進めると共に、その情報を小児血管炎研究体制の中で交換し共有している。
2. 小児血管炎に関する公開講座、シンポジウムなどを通じて小児血管炎のより一層の理解の普及・啓

発を目指す。

E. 結論:

小児血管炎研究体制として各疾患について臨床分科会の中で提案・計画がなされ、順次実施していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 『抗リン脂質抗体症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管の手引き 2020』(編集 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)難治性血管炎に関する調査研究 針谷正祥)診断と治療社
- 川崎病診断の手引きハンドブック 2020 日本川崎病学会編、診断と治療社, 2020
- 伊藤秀一. 紫斑病性腎炎. 腎疾患・透析 最新の治療 2020-2022 (山縣邦弘、南学正臣 編集) P128-131, 南江堂, 2020
- Nagasawa T, Miura K, Kaneko N, Yabuuchi T, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Hisano M, Hattori M: Long-term outcome of renal transplantation in childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Pediatric Transplantation* 24: e13656, 2020
- Miyamae T, Akatsu M, Ichikawa N, Taniguchi A, Harigai M. Arthritis mutilans in juvenile idiopathic arthritis. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(2):E160. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30337-4](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30337-4)
- Miyamae T, Hanaya A, Kawamoto M, Tani Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Diagnostic Rate of Autoinflammatory Diseases Evaluated by Fever Patterns in Pediatric- and Adult-Onset Patients. *J Clin Rheumatol*. 2020 Mar;26(2):60-62. doi:10.1097/RHU.0000000000000929. PMID: 32073516.

- Tani Y, Kishi T, Miyamae T, Kawamoto M, Kawaguchi Y, Taniguchi A, Yamanaka H. The evaluation of gene polymorphisms associated with autoinflammatory syndrome in patients with palindromic rheumatism complicated by intermittent hydrarthrosis. *Clin Rheumatol*. 2020 Mar;39(3):841-845. doi:10.1007/s10067-019-
- Saida K, Kamei K, Hamada R, Yoshikawa T, Kano Y, Nagata H, Sato M, Ogura M, Harada R, Hataya H, Miyazaki O, Nosaka S, Ito S, Ishikura K. A simple, refined approach to diagnosing renovascular hypertension in children: A 10-year study. *Pediatr Int*. 2020; 62(8):937-943. doi: 10.1111/ped.14224. Epub 2020 Jul 23.
- 福田 清香, 今野 裕章, 松本 峻, 灘 大志, 岩本 眞理, 伊藤 秀一. 川崎病診断の手引き改訂(第6版)が診断に及ぼす影響. *日本小児科学会雑誌* 2020; 124(10), 1484-1489.
- Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, 他 40 名; JCS Joint Working Group. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome—Digest Version. *Circ J* 84: 299-359, 2020.
- Johnson TA, Mashimo Y, Wu JY, Yoon D, Hata A, Kubo M, Takahashi A, Tsunoda T, Ozaki K, Tanaka T, Ito K, Suzuki H, Hamada H, Kobayashi T, Hara T, Chen CH, Lee YC, Liu YM, Chang LC, Chang CP, Hong YM, Jang GY, Yun SW, Yu JJ, Lee KY, Kim JJ, Park T; Korean Kawasaki Disease Genetics Consortium, Taiwan Kawasaki Disease Genetics Consortium, Taiwan Pediatric ID Alliance, Japan Kawasaki Disease Genome Consortium, Lee JK, Chen YT, Onouchi Y. “Association of an IGHV3-66 gene variant with Kawasaki disease.” *J Hum Genet*. 2020 Online ahead of print.
- Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, Hamada H, Miura M, Mitani Y, Tsuda E, Nakajima H, Matsuura

- H, Ikeda K, Nishigaki K, Suzuki H, **Takahashi K**, 他 11 名 Japanese Circulation Society Joint Working Group: JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circ J* 84 :1348 -1407 ,2020
13. **Kobayashi T, Ayusawa M**, Suzuki H, Abe J, Ito S, Kato T, Kamada M, Shiono J, Suda K, Tsuchiya K, Nakamura T, Nakamura Y, Nomura Y, Hamada H, Fukazawa R, Furuno K, Matsuura H, Matsubara T, Miura M, **Takahashi K**: Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (6th revised edition). *Pediatr Int* 60: 1135 -1138 , 2020
 14. Sato W, Yokouchi Y, Oharaseki T, Asakawa N, **Takahashi K**: The pathology of Kawasaki disease aortitis: a study of 37 cases. *Cardiovasc Pathol.* 2021 Mar-Apr;51:107303. doi: 10. 1016/ j.carpath. 2020.107303.
 15. Abe Y, **Ayusawa M**, Kawamura K, Yonezawa R, Kato M, Komori A, Kohira R, Morioka I: A Combination Therapy for Kawasaki Disease with Severe Complications: a Case Report. *Open Med (Wars).* 2019 Dec 26;15:8-13. doi: 10.1515/med-2020-0002. eCollection 2018.
 16. Oshima M, Fukuhara J, Noto T, Noguchi T, Murabayashi M, **Ayusawa M**, Morioka I: A Case of Kawasaki Disease Complicated With Cerebral Salt-Wasting Syndrome. *Front Pediatr.* 2020 Jul 17;8:325. doi: 10.3389/fped.2020.00325. eCollection 2020.
- 2.学会発表
1. 根田 直子、**宮前 多佳子**, 中岡 良和, 針谷 正祥. 第 64 回日本リウマチ学会総会. 2020.8. オンライン開催
 2. 福田 清香, 待鳥 航, 吉見 鞠亜, 平田 尚也, 松本 峻, 今野 裕章, 灘 大志, 中山 章, 石津 博子, 山澤 隆二, 東 聡美, 岩本 眞理, **伊藤 秀一**. 川崎病急性期治療における免疫グロブリンの製剤濃度による効果の比較. 第 123 回日本小児学会学術集会 2020 年 8 月 神戸
 3. 坂田雄祐、服部成良、林邊廉 西村謙一、野澤智、**伊藤 秀一**:ガンマグロブリン不応川崎病に対するシクロスポリン投与症例の後方視的検討 第 16 回神奈川県川崎病研究会 2021.2 オンライン開催
 4. **服部元史、三浦健一郎、神田祥一郎** 2020 年度第 41 回日本アフェレシス学会学術大会シンポジウム 2:アフェレシスで血管炎に挑む小児領域の血管炎 日本アフェレシス学会
 5. **尾内善広**「川崎病の遺伝学からみたシクロスポリン療法」第 61 回日本脈管学会総会 シンポジウム 8 「川崎病(血管炎)の病態と治療」2020.10 オンライン開催
 6. **尾内善広**、真下陽一、濱田洋通「川崎病急性期～回復期の末梢血 B 細胞が発現する免疫グロブリン重鎖レパトアの解析」第 40 回日本川崎病学会学術集会 シンポジウム4「川崎病研究の新しい潮流:大規模データ、in silico データを用いた研究」2020.10 オンライン開催
 7. **尾内善広**「ゲノム解析を通じた川崎病の病因解明への挑戦と成果の臨床応用」日本人類遺伝学会第 65 回大会 シンポジウム 10「免疫ゲノミクスと疾患」2020.11 オンライン開催
 8. **尾内善広**「川崎病の罹患感受性遺伝子の特定と新規治療法開発」第 41 回日本臨床薬理学会学術総会 教育講演2「臨床試験と臨床薬理学」202.12 福岡(ハイブリッド開催)
 9. **鮎澤 衛**:川崎病診断の手引きの改訂と今後の課題. シンポジウム 1『川崎病の診断、管理の手引き、ガイドラインの検証』第 40 回日本川崎病学会総会学術集会. 2020.10、オンライン開催
 10. **鮎澤 衛**:川崎病診断の手引き改訂6版のポイント. シンポジウム 07(III-S07)川崎病「新しい日本のガイドラインが目指すもの」(パネルディスカッション) 第 56 回日本小児循環器学会総会 学術集会、2020.7、オンライン開催
 11. **鮎澤 衛**:成人期川崎病と冠動脈 CT. (トピックス:

小児心臓 8「成人先天性心疾患の画像評価」)(ワークショップ). 第 84 回日本循環器学会

12. **小林 徹**、須藤茉衣子、蘇哲民、小林しのぶ、竹原健二、中村好一. 川崎病診療実態を明らかにするためのレセプト情報・特定健診等情報データベースを用いた横断調査. 第 40 回日本川崎病学会学術集会 2020.10 オンライン開催
13. **Kobayashi T.** Acute treatment in Japan. The 1st EURO-KIDS Meeting. 2021.1.15. オンライン開催.
14. **Takahashi K:** Pathology of Cardiovascular Lesion of Kawasaki Disease. Third annual conference of Indian Society of Kawasaki Disease. 2020. 11, オンライン開催
15. **高橋 啓:** 成人期川崎病冠動脈後遺症の病理：粥状動脈硬化症は川崎病冠後遺症に合併しやすいか. (シンポジウム) 第 40 回日本川崎病学会・学術集会, 2020. 10 オンライン開催

H. 知的財産権の出願・登録

なし

別添5

IV. 刊行物一覽

別紙

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
川上民裕	Vasculopathyについて (Vasculitisとの違いも含めて)	宮地良樹, 常深祐一郎, 鶴田大輔	WHAT'S NEW in 皮膚科学 2020-2021	メディカルレビュー	東京	2020	158-159
坪井直毅	急速進行性腎炎症候群 (ANCA関連腎炎を含む)	福井次矢, 高木誠, 小室一成	今日の治療指針	医学書院	東京	2020	614-616
樋口 智昭	抗糸球体基底膜抗体病	東京女子医科大学膠原病リウマチセンター	Evidence Based Medicineを活かす膠原病リウマチ診療	株式会社メジカルビュー社	東京	2020	516-520
中岡良和	高安動脈炎	伊藤浩, 坂田泰史	臨床循環器病学	文光堂	東京	2021	294-298
渡部芳子	バージャー病, レイノー現象. 第5章A末梢動脈疾患	伊藤浩, 坂田泰史	臨床循環器病学	文光堂	東京	2021	314-316
田村直人	リウマトイド血管炎 (RV)	針谷正祥	抗リン脂質抗体症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管炎の治療の手引き 2020	診断と治療社	東京	2021	63-70
川上民裕	下肢に潰瘍をみたら	林伸和	むかしの頭で診ていませんか? 皮膚診療をスッキリまとめました	南江堂	東京	2020	27-33
伊藤秀一	鑑別のポイント 感染症ならびにリウマチ性疾患	日本川崎病学会	川崎病診断の手引きガイドブック 2020	診断と治療社	東京	2020	28-31
杉山 斉	急速進行性糸球体腎炎	山縣邦弘, 南学正臣 編集	腎疾患・透析 最新の治療 2020-2022	南江堂	東京	2020年	116-119

杉原毅彦	巨細胞動脈炎. 高安動脈炎. Evidence based medicine を活かす	針谷正祥	膠原病・リウマチ診療第4版,	メジカルビュー社	東京	2020	468-487
川上民裕	血管炎・紫斑病	医療情報科学研究所	病気がみえるNo.14皮膚科	メディックメディア	東京	2020	331-345
中岡良和	血管炎の概念・定義、線維筋性異形成、膝窩動脈補足症候群	伊藤浩、坂田泰史	臨床循環器病学	文光堂	東京	2021	311-314
坂東政司	好酸球性肺炎	福井次矢、高木誠、小室一成	今日の診断指針私はこう治療している	医学書院	東京	2020	319-320
川上民裕	紫斑	福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針2021年版私はこう治療している	医学書院	東京	2021	1286-1288
伊藤秀一	紫斑病性腎炎	山縣邦弘、南学正臣	腎疾患・透析 最新の治療	南江堂	東京	2020	128-131
駒形嘉紀	大型血管炎	監修 竹内勤	日本医師会雑誌『免疫・炎症疾患のすべて』	日本医師会	東京	2020	S190-193
吉藤元	大型血管炎(高安動脈炎・巨細胞性動脈炎)	福井次矢・高木誠・小室一成	今日の治療指針(2021)	医学書院	東京	2021	pp898-9
坂東政司	特発性肺線維症(IPF)	永井良三	今日の治療指針第8版	医学書院	東京	2020	963-965
坂東政司	特発性肺線維症の国際ガイドライン	藤田次郎、喜舎場朝雄	間質性肺疾患診療マニュアル改訂第3版	南江堂	東京	2020	24-31
石津明洋	薬剤関連抗好中球細胞質抗体	監修 竹内勤 編集 渥美達也 / 岡田浩一 / 金子祐子 / 熊ノ郷 淳 / 黒川峰夫 / 藤尾圭志	生涯教育シリーズ99 日本医師会雑誌第149巻・特別号(2) 免疫・炎症疾患のすべて	日本医師会	東京	2020	S347-S349

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sumi E, Asada R, Lu Y, Ito-Ihara T, Grimes KV.	A Qualitative Study on the Differences Between Trial Populations and the Approved Therapeutic Indications of Antineoplastic Agents by 3 Regulatory Agencies From 2010 to 2018.	Clin Ther.	42(2)	305- 320.e0.	2020
Saida K, Kamei K, Hamada R, Yoshikawa T, Kano Y, Nagata H, Sato M, Ogura M, Harada R, Hataya H, Miyazaki O, Nosaka S, Ito S, Ishikura K.	A simple, refined approach to diagnosing renovascular hypertension in children: A 10-year study.	Pediatr Int.	62(8)	937-943	2020
Sugihara T, Hasegawa H, Uchida HA, Yoshifuji H, Watanabe Y, Amiya E, Maejima Y, Konishi M, Murakawa Y, Ogawa N, Furuta S, Katsumata Y, Komagata Y, Naniwa T, Okazaki T, Tanaka Y, Takeuchi T, Nakaoka Y, Arimura Y, Harigai M, Isobe M	Associated factors of poor treatment outcomes in patients with giant cell arteritis: clinical implications of large vessel lesions.	Arthritis Res Ther.	22(1)	72	2020
Miyamae T, Hanaya A, Kawamoto M, Tani Y, Kawaguchi Y, Yamana	H. Diagnostic Rate of Autoinflammatory Diseases Evaluated by Fever Patterns in Pediatric- and Adult-Onset Patients.	J Clin Rheumatol.	26(2)	60-62.	2020
Mutoh T, Shirai T, Ishii T et al	Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis	Nat Commun	11(1)	1253	2020

Ikeda, T., Kawakami, T., Arimura, Y., Ishiguro, N., Ishizu, A., Ito, F., Ito-Ihara, T., Okiyama, N., Ono, S., Suzuki, K., Sugawara, K., Seishima, M., Koidera, M., Tanaka, M., Hasegawa, M., Furukawa, F., Yamaguchi, Y., Yoshizaki, A., & Revised Committee for guidelines for the management of vasculitis, vascular disorders of the Japanese Dermatological Association.	Survey of Japanese dermatological vasculitis specialists on cases of cutaneous arteritis (cutaneous polyarteritis nodosa).	The Journal of dermatology,	47(5)	534- 537.	2020
真鍋侑資, 中岡良和.	大型血管炎の内科的治療のポイント.	Heart View.	24(8)	748-755	2020
渡部芳子	【血管炎症候群を理解する】治す 大型血管炎の外科治療・血管内治療の現状と問題点	Heart View	24	756-761	2020
田村直人	【血管炎症候群を理解する】診る ANCA関連血管炎をいかに診断するか？	Heart View	24(8)	700-707	2020
岩崎沙理, 辻 隆裕, 石津明洋	【糸球体内皮細胞】解剖学的特徴と病理	腎と透析	89(3)	337-344	2020

梅田良祐, 北川章充, 坪井直毅	【腎炎診療UP TO DATE】 全身性エリテマトーデ ス、強皮症に伴う腎障害 全身性エリテマトー デス、強皮症に伴う腎障 害	日本内科学会雑 誌	109(5)	896-902	2020
伊藤 秀一	【免疫・炎症疾患のすべ て】免疫・炎症疾患各論 /全身性疾患 川崎病	日本医師会雑誌	149 (特別2)	S197 - S19 9	2020
Oshima M, Fukuhara J, Noto T, Noguchi T, Murabayashi M, Ayusawa M, Morioka I	A Case of Kawasaki Di sease Complicated Wit h Cerebral Salt-Wasti ng Syndrome	Front Pediatr.	8	325	2020
Kawaguchi M, Nakaya ma M, Bando M, Hisa ta S, Mato N, Suzuk i T, Takemura T, Ha giwara K	A case of lymphocytic interstitial pneumone ria presenting with a ground glass nodule a s an initial finding.	Respir Med Cas e Rep	31	101279	2020
Yoshifuji H, Kageba yashi S, Kinoshita H, Fujii T, Okano Y, Katsushima M, Mi mori T.	A case of pulmonary a rterial hypertension complicated by anti-n eutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and system ic sclerosis.	Immunol Med	Online ahead of print.	e1-7	2021
Abe Y, Ayusawa M, Kawamura K, Yonezaw a R, Kato M, Komori A, Kohira R, Morio ka I	A Combination Therapy for Kawasaki Diseases with Severe Complica tions: a Case Report	Open Med (War s)	15	8-13	2019
Takahashi-Kobayashi M, Usui J, Kaneko S, Sugiyama H, Nitti a K, Wada T, Muso E, Arimura Y, Makino H, Matsuo S, Yama gata K.	Age-dependent survival in rapidly progress ive glomerulonephriti s: A nationwide quest ionnaire survey from children to the elder ly.	PLoS One	15(7)	e0236017	2020

Utsunomiya M, Dobashi H, Odani T, Saito K, Yokogawa N, Nagasaka K, Takenaka K, Soejima M, Sugihara T, Hagiwara H, Hirata S, Matsui K, Nonomura Y, Kondo M, Suzuki F, Nawata Y, Tomita M, Kihara M, Yokoyama-Kokuryo W, Hirano F, Yamazaki H, Sakai R, Nanki T, Koike R, Miyasaka N, Harigai M.	An open-label, randomized controlled trial of sulfamethoxazole-trimethoprim for <i>Pneumocystis</i> prophylaxis: results of 52-week follow-up.	Rheumatol Adv Pract.	4(2)	rkaa029	2020
駒形嘉紀	ANCA関連血管炎	Medical Practice	38	358-365	2021
魚住 諒, 益田紗季子, 石津明洋	ANCA関連血管炎における好中球細胞外トラップ	炎症と免疫	28(4)	279-283	2020
駒形嘉紀	ANCA関連血管炎の最新治療とその使い分け	炎症と免疫	29	37-40	2021
長坂 憲治	ANCA関連血管炎をどう治療するか?	Heart View	24	771-775	2020
Kawakami T, Tamura U, Dong Y, Yoshinari M, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A.	Anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibodies in patients with cutaneous vasculitis: possible involvement in the pathogenesis.	J Dermatol	in press		

Miyamae T, Akatsu M, Ichikawa N, Taniguchi A, Harigai M.	Arthritis mutilans in juvenile idiopathic arthritis.	Lancet Rheumatol	3(2)	E160.	2021
Sugihara T, Hasegawa H, Uchida HA, Yoshifuji H, Watanabe Y, Amiya E, Maejima Y, Konishi M, Murakawa Y, Ogawa N, Furuta S, Katsumata Y, Komagata Y, Naniwa T, Okazaki T, Tanaka Y, Takeuchi T, Nakaoka Y, Arimura Y, Harigai M, Isobe M; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS).	Associated factors of poor treatment outcomes in patients with giant cell arteritis: clinical implications	Arthritis Research & Therapy	22(1)	72	2020
Johnson TA, Mashimo Y, Wu JY, Yoon D, Hata A, Kubo M, Takahashi A, Tsunoda T, Ozaki K, Tanaka T, Ito K, Suzuki H, Hamada H, Kobayashi T, Hara T, Chen CH, Lee YC, Liu YM, Chang LC, Chang CP, Hong YM, Jang GY, Yun SW, Yu JJ, Lee KY, Kim JJ, Park T; Korean Kawasaki Disease Genetics Consortium, Taiwan Kawasaki Disease Genetics Consortium, Taiwan Pediatric ID Alliance, Japan Kawasaki Disease Genome Consortium, Lee JK, Chen YT, Onouchi Y.	Association of an IGHV3-66 gene variant with Kawasaki disease.	J Hum Gene	Online ahead of print.		2020

Nakajima S, Chiba A, Makiyama A, Hayashi E, Murayama G, Yamaji K, Kobayashi S, Tamura N, Takasaki Y, Miyake S.	Association of mucosal-associated invariant T cells with different disease phases of polymyalgia rheumatica.	Rheumatology (Oxford)	59(10)	2939-2946	2020
Kawasaki A, Namba N, Sada KE, Hirano F, Kobayashi S, Nagasaka K, Sugihara T, Ono N, Fujimoto T, Kusaoi M, Tamura N, Yamagata K, Sumida T, Hashimoto H, Ozaki S, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N.	Association of TERT and DSP variants with microscopic polyangiitis and myeloperoxidase-ANCA positive vasculitis in a Japanese population: a genetic association study.	Arthritis Res Ther	22(1)	246	2020
Abe Y, Saeki K, Dobashi H, Kawakami T, Hayashi T, Kobayashi M, Kaname S, Harigai M, Tamura N.	Clinical characteristics and social productivity levels of patients with malignant rheumatoid arthritis based on a nationwide clinical database in Japan: annual survey from 2003 to 2013.	Mod Rheumatol.	31(3)	621-628	2021
Yokoe Y, Tsuboi N, Imaizumi T, Kitagawa A, Karasawa M, Ozeki T, Endo N, Sawasaki Y, Kato S, Katsuno T, Maruyama S, Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sada KE, Sugiyama H, Amano K, Arimura Y, Atsumi T, Yuzawa Y, Dobashi H, Takasaki Y, Harigai M, Hasegawa H, Makino H, Matsuo S.	Clinical impact of urinary CD11b and CD163 on the renal outcomes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis.	Nephrol Dial Transplant.	Online ahead of print.		2020
Nakaoka Y*, Yamashita K, Yamakido S.	Comment on: Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study: reply.	Rheumatology (Oxford).	59(9)	e48-e49.	2020

Miyano S, Michihata N, Sada KE, Uda K, Matsui H, Fushimi K, Nangaku M, Yasunaga H.	Comparison of fracture risk between proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists in ANCA-associated vasculitis patients: a nested case-control study.	Rheumatology (Oxford)	Online ahead of print.		2020
Fukui S, Ichinose K, Sada K-E, Miyamoto J, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Takasaki Y, Dobashi H, Arimura Y, Hasegawa H, Yuzawa Y, Yamagata K, Tsuboi N, Maruyama S, Matsuo S, Makino H, Maeda T, Kawakami A.	Complement profile in microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: analysis using sera from a nationwide prospective cohort study.	Scandinavian Journal of Rheumatology.	49(4)	301-311.	2020
高橋 啓、大原関利章、横内 幸	COVID-19と川崎病 - SARS-CoV2関連小児多臓器炎症症候群と川崎病 -	呼吸器内科	39	66-71	2021
Watanabe Y, Miyata T, Shigematsu K, Tadenumoto K, Nakaoka Y, Harigai M; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS).	Current Trends in Epidemiology and Clinical Features of Thrombotic Thrombocytopenic Syndrome in Japan - A Nationwide Survey Using the Medical Support System Database.	Circ J.	84(10)	1786-1796	2020
Nojima I, Eikawa S, Tomonobu N, Hada Y, Kajitani N, Teshigawara S, Miyamoto S, Tone A, Uchida HA, Nakatsuka A, Eguchi J, Shikata K, Udono H, Wada J.	Dysfunction of CD8 ⁺ PD-1 ⁺ T cells in type 2 diabetes caused by the impairment of metabolism-immune axis	Sci Rep	10(1)	14928	2020

Akagi T, Mukai T, Mito T, Kawahara K, Tsuji S, Fujita S, Uchida HA, Morita Y.	Effect of Angiotensin II on Bone Erosion and Systemic Bone Loss in Mice with Tumor Necrosis Factor-Mediated Arthritis	Int J Mol Sci.	21(11)	4145	2020
Abe Y, Harada M, Tada K, Yamaji K, Tamura N.	Elevated cerebrospinal fluid levels of total protein in patients with secondary central nervous system vasculitis and giant cell arteritis.	Modern Rheumatology	30(6)	1033-1038	2020
Hayashida M, Miyoshi J, Mitsui T, Miura M, Saito D, Sakuraba A, Kawashima S, Ikegaya N, Fukuoka K, Karube M, Komagata Y, Kaname S, Okada AA, Fujimori S, Matsuura M, Hisamatsu T.	Elevated fecal calprotectin and lactoferrin are associated with small intestinal lesions in patients with Behçet disease.	J Gastroenterol Hepatol.	35(8)	1340-1346	2020
Watanabe H, Sada K, Harigai M, Amanokawa K, Dobashi H, Takasaki Y, Fujimoto S, Atsumi T, Yamagata K, Homma S, Arimura Y, Makino H; Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome (JPVAS); Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.	Exploratory classification of clinical phenotypes in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis using cluster analysis.	Sci Rep	11(1)	5223	2021
Ayako Miyamoto, Takahisa Kawakami, Megumi Kakinuma, Ryosuke Sato, Kazuhito Fukuoka, Miho Karube, Yoshinori Komagata, Shinya Kaname	Extensive bilateral renal metastases of non-small cell lung carcinoma caused acute kidney injury resulting in end-stage renal disease.	CEN Case Rep.	10(2)	194-198	2020

Shirai T, Shiota Y, Fujii H, Ishii T, Harigae H.	Four distinct clinical phenotypes of vasculitis affecting medium-sized arteries.	Scand J Rheumatol.	48(4)	308	2019
Iwata Y, Kitajima S, Yamahana J, Shimomura S, Yoneda-Nakagawa S, Sakai N, Fujiwara K, Ogura H, Sato K, Toyama T, Yamamura Y, Miyagawa T, Hara A, Shimizu M, Ohkawa R, Kurano M, Yatomi Y, Wada T.	Higher serum levels of autotaxin and phosphatidylserine-specific phospholipase A1 in patients with lupus nephritis.	Int J Rheum Dis	24(2)	231-239	2020
Kobayashi M, Matsumoto Y, Ohya M, Harada K, Kanno H	Histological and immunohistochemical evaluation of infiltrating inflammatory cells in Kawasaki disease arteritis lesions.	Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.	29(1)	62-67	2021
川村美保, 水谷陽子, 松山かなこ, 周円, 宮崎龍彦, 清島真理子	IgG/IgM血管炎およびIgA血管炎の臨床的組織学的比較検討	日本皮膚科学会雑誌	130 (5)	1222	2020
Nakazawa D, Ishizu A.	Immunothrombosis in Severe COVID-19.	EBioMedicine	59	102942	2020
Uno K, Muso E, Ito-Ihara T, Endo T, Yasuda Y, Yagi K, Suzuki K.	Impaired HVJ-stimulated Interferon producing capacity in MPO-ANCA-associated vasculitis with rapidly progressive glomerulonephritis lead to susceptibility to infection.	Cytokine.	136	155221	2020

Yamamoto R, Imai E, Maruyama S, Yokoyama H, Sugiyama H, Naito K, Tsukamoto T, Uchida S, Takeda A, Sato T, Wada T, Hayashi H, Akai Y, Fukunaga M, Tsuruyama K, Masutani K, Koohta T, Shoji T, Hiramatsu T, Goto S, Tamai H, Nishio S, Shirasaki A, Nagai K, Yamagata K, Hasegawa H, Yasuda H, Ichida S, Naruse T, Nishino T, Sobajima H, Tanaka S, Akahori T, Ito T, Terada Y, Katafuchi R, Fujimoto S, Okada H, Ishimura E, Kazama JJ, Hiromura K, Mimura T, Suzuki S, Saka Y, Sofue T, Suzuki Y, Shibagaki Y, Kitagawa K, Morozumi K, Fujita Y, Mizutani M, Shigematsu T, Kashihara N, Sato H, Matsuo S, Narita I, Isaka Y.	Incidence of remission and relapse of proteinuria, end-stage kidney disease, mortality, and major outcomes in primary nephrotic syndrome: the Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS).	Clin Exp Nephrol	24(6)	526-540	2020
Iwasaki S, Watanabe T, Tsuji T, Otsuka T, Makita K, Fukasawa Y, Ishizu A.	Infliximab-induced granulomatous vasculitis with amyloid deposition in the tongue of a patient with Behçet's disease.	J Clin Rheumatol	Online ahead of print.		
Hada Y, Uchida HA, Mukai T, Kojima F, Yoshida M, Takeuchi H, Kakio Y, Otaka N, Morita Y, Wada J.	Inhibition of interleukin-6 signaling attenuates aortitis, left ventricular hypertrophy and arthritis in interleukin-1 receptor antagonist deficient mice	Clin Sci (Lond)	134(20)	2771-2787	2020

Moiseev S, Bossuyt X, Arimura Y, Blockmans D, Csernok E, Damoiseaux J, Emmi G, Flores-Suárez L F, Hellmich B, Jayne D, Jennette JC, Little MA, Mohammad AJ, Moosig F, Novikov P, Pagnoux C, Radice A, Sada KE, Selgelmark M, Shoenfeld Y, Sinico RA, Specks U, Terrier B, Tzioufas AG, Vaglio A, Zhao MH, Cohen Tervaert JW; European EGPA Study Group.	International Consensus on ANCA Testing in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis.	Am J Respir Crit Care Med	Online ahead of print.		2020
坂東政司	IPFの診断・治療ガイドライン:国際比較を踏まえて	呼吸器内科	38	547-553	2020
Takafumi Tomizuka, Hirotohi Kikuchi, Kurumi Asako, Daisuke Tsukui, Yoshitaka Kimura, Yoshinao Kikuchi, Yuko Sasajima, Hajime Kono	Is Kimura's disease associated with juvenile temporal arteritis? A case report and literature review of all juvenile temporal arteritis cases.	Mod Rheumatol Case Rep	5(1)	123-129	2021
Yamauchi H, Bando M, Shinozaki-Ushiku A, Ogura T, Takemura T, Sato M, Hagiwara K	Is unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia a result of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis?	Respir Invest	58	502-505	2020
Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, Hamada H, Miura M, Mitani Y, Tsuda E, Nakajima H, Matsuura H, Ikeda K, Nishigaki K, Suzuki H, Takahashi K, 他11名	Japanese Circulation Society Joint Working Group: JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiac Sequelae in Kawasaki Disease.	Circ J	84	1348 -1407	2020

<p>Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, Tanemoto K, Hasegawa H, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, Miyata T, Yamada H, Yoshida A, Wada T, Inoue Y, Uchida HA, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, Shigematsu K, Suematsu E, Sueyoshi E, Sugihara T, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tsubsumino M, Dobashi H, Nakaoka Y, Nagasaka K, Maejima Y, Yoshifuji H, Watanabe Y, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamauchi-Takahara K, Murohara T, Momomura SI; JCS Joint Working Group.</p>	<p>JCS 2017 Guideline on Management of Vascularitis Syndrome - Digest Version.</p>	<p>Circ J.</p>	<p>84(2)</p>	<p>299-359</p>	<p>2020</p>
--	--	----------------	--------------	----------------	-------------

<p>Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kitabayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, Tanemoto K, Hasegawa H, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, Miyata T, Yamada H, Yoshida A, Wada T, Inoue Y, Uchida HA, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, Shigematsu K, Suematsu E, Sueyoshi E, Sugihara T, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tatsumino M, Dobashi H, Nakaoka Y, Nagasaka K, Maejima Y, Yoshifuji H, Watanabe Y, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamauchi-Takahara K, Murohara T, Momomura SI; JCS Joint Working Group.</p>	<p>JCS 2017 guideline on management of vasculitis syndrome—digest version.</p>	<p>Circulation Journal</p>	<p>84(2)</p>	<p>299-359</p>	<p>2020</p>
<p>Nakaoka Y*, Isobe M, Tanaka Y, Ishii T, Nakaoka S, Niino H, Tamura N, Banno S, Yoshifuji H, Sakatae Y, Kawakami A, Atsumi T, Furuta S, Kohsaka H, Suzuki K, Hara R, Maejima Y, Tsukamoto H, Takasaki Y, Yamashita K, Okada N, Yamakido S, Takei S, Yokota S, and Nishimoto N.</p>	<p>Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study.</p>	<p>Rheumatology (Oxford).</p>	<p>59(9)</p>	<p>2427-2434.</p>	<p>2020</p>

Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, Ishii T, Ooka S, Niino H, Tamamura N, Banno S, Yoshifuji H, Sakata Y, Kawakami A, Atsumi T, Furuta S, Kohsaka H, Suzuki K, Harara R, Maejima Y, Takasaka H, Takasaki Y, Yamashita K, Okada N, Yamakido S, Takei S, Yokota S, Nishimoto N.	Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study.	Rheumatology	59 (9)	2427-2434	2020
Keino H, Watanabe T, Nakayama M, Komagata Y, Fukuoka K, Okada AA.	Long-term efficacy of early infliximab-induced remission for refractory uveoretinitis associated with Behçet's disease.	Br J Ophthalmol	Online ahead of print		2020
Nagasawa T, Miura K, Kaneko N, Yabuuchi T, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Hisano M, Hattori M:	Long-term outcome of renal transplantation in childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.	Pediatric Transplantation	24	e13656	2020
Gon Y, Yoshifuji H, Nakajima T, Murakami K, Nakashima R, Ohmura K, Mimori T, Terao C.	Long-term outcomes of refractory Takayasu arteritis patients treated with biologics including ustekinumab.	Mod Rheumatol	31 (3)	678-683	2020
Kiyotaka Nagahama, M.D., Ph.D.; Aya Isomura, M.D., Ph.D.; Hiroaki Shimoyamada, M.D., Ph.D.; Shintaro Masuko, M.D.; Nagahama K, Isomura A, Shimoyamada H, Masuko S, Shimoda S, Karube M, Komagata Y, Kaname S, Shibahara J.	Membranous nephropathy with masked polyclonal IgG deposits associated with primary Sjogren's Syndrome.	CEN Case Rep.	10 (1)	53-58	2020

Shirai T, Komatsu H, Sato H, Fujii H, Ishii T, Harigae H.	Migratory Aortitis Associated with Granulocyte-colony-stimulating Factor.	Intern Med	59 (12)	1559	2020
Shibata Y, Fukuoka K, Yokota R, Lee H, Sayo H, Ikegaya N, Mori K, Yamamoto J, Isomura A, Nagahama K, Shimoyamada H, Kawakami T, Komagata Y, Kaname S.	Nephrotic syndrome due to minimal change disease superimposed to anti-glomerular basement membrane antibody positive glomerulonephritis: a case report.	BMC Nephrol.	21	283	2020
宮崎龍彦, 小林一博, 新居俊典, 酒々井夏子, 石津明洋, 武曾惠理, 小川弥生, 中沢大悟, 黒川真奈絵.	OMAAVの上気道生検組織の病理学的特徴.	第25回日本血管病理研究会	61 (1)	1-2	2021
Daisuke Tsukui, Yoshitaka Kimura, Hajime Kono	Pathogenesis and pathology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) -associated vasculitis	Journal of Translational Autoimmunity	4		2021
Arita Y, Nakaoka Y, Eda Y, Kitabayashi K, Hasegawa S.	Perioperative Management of Takayasu Arteritis for Cardiac Surgery in a Patient Treated With Tocilizumab.	J Am Coll Cardiol Case Rep.	2 (15)	2363- 2367	2020

Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, Hawley CM, Khalidi N, Floßmann O, Wald R, Girard LP, Levin A, Gregorini G, Harper L, Clark WF, Pagnoux C, Specks U, Smyth L, Tesar V, Ito-Ihara T, de Zoysa JR, Szczeklik W, Flores-Suárez LF, Carette S, Guillevin L, Pusey CD, Casian AL, Brezina B, Mazzetti A, McAlear CA, Broadhurst E, Reidlinger D, Mehta S, Ives N, Jayne DRW; PEXIVAS Investigators.	Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis.	N Engl J Med.	382	622-631	2020
Abe Y, Yamaji K, Endo Y, Kusaoi M, Nakano S, Yang KS, Tada K, Tsuda H, Tamura N.	Plasma exchange therapy to reduce mortality in Japanese patients with diffuse alveolar hemorrhage and microscopic polyangiitis.	Therapeutic apheresis and dialysis	24(2)	208-214	2020
Haruki Watanabe, Ken-ichi Sada, Yoshinori Matsumoto, Masayoshi Harigai, Koichi Amano, Shouichi Fujimoto, Hiroaki Dobashi, Yukio Yuzawa, Kunitoshi Yamagata, Eriki Muso, Yoshihiro Arimura, Hirofumi Makino.	Rationale of Concomitant Cyclophosphamide for Remission-Induction in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Prospective Score-Matched Analysis of Two Nationwide Prospective Cohort Studies.	Mod Rheumatol.	31(1)	205-213.	2020
Keisuke Ono, Mitsuru Kishimoto, Teppei Shimasaki, Hiroko Uchida, Daisuke Kurai, Gautam A Deshpande, Yoshinori Komagata, Shinya Kaname	Reactive arthritis after COVID-19 infection.	RMD Open.	6	e001350	2020

Kitazawa T, Yoshino Y, Asako K, Kikuchi H, Kono H, Ota Y.	Recent increase in non-tuberculous mycobacterial infection in patients with connective tissue diseases in Japan	J Infect Chemother.	26(9)	941-945	2020
Mutoh T, Ishii T et al	Refractory Takayasu arteritis successfully treated with rituximab: case-based review	Rheumatol Int	39(11)	1989	2019
Kobayashi T, Ayusawa M, Suzuki H, Abe J, Ito S, Kato T, Kamada M, Shiono J, Suda K, Tsuchiya K, Nakamura T, Nakamura Y, Nomura Y, Hamada H, Fukazawa R, Furuno K, Matsuura H, Matsubara T, Miura M, Takahashi K :	Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (6th revised edition).	Pediatr Int	60	1135 -1138	2020

Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Aljayyousi R, Andrews J, Bruchfeld A, Camilleris B, Carette S, Cheung CK, Derebail V, Doulton T, Forbess L, Fujimoto S, Furuta S, Gewurz-Singer O, Harper L, Ito-Ihara T, Khalidi N, Klocke R, Koenig C, Komagata Y, Langford C, Lanyon P, Luqmani RA, Makino H, McAlear C, Monaghan P, Moreland LW, Myrland K, Nachman P, Pagnoux C, Pearce F, Peh CA, Pusey C, Ranganathan D, Ree RL, Spiera R, Sreih AG, Tesar V, Walters G, Weisman MH, Wroe C, Merkel P, Jayne D; RITAZAREM coinvestigators; RITAZAREM co-investigators. Smith RM, et al.	Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis.	Ann Rheum Dis.	79	1243-1249	2020
Takeyama Y	Rituximab maintenance therapy for patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Japan.	Mod Rheumatol	31(2)	408-416	2021
Yoshifuji H, Chikashi T.	Roles of cytotoxic lymphocytes and MIC/LILrR families in pathophysiology of Takayasu arteritis.	Inflamm Regen	40(9)	epub, doi: 10.1186/s41232-020-00119-6	2020
Kimura Y, Yanagida T, Onda A, Tsukui D, Hosoyamada M, Kono H.	Soluble Uric Acid Promotes Atherosclerosis via AMPK (AMP-Activated Protein Kinase)-Mediated Inflammation	Arterioscler Thromb Vasc Bio	40(3)	570-582	2020

Ota H, Sato C, Igarashi A, Inoue S, Masuda S, Ishizu A, Watanabe M.	Spontaneously regressed granulomatosis with polyangiitis: a case report.	Respiratory Infection	9(3)	372-376	2021
Mikiya Kato, Risa Wakiya, Tomohiro Kamada, Kousuke Inoue, Tadashi Sofue, Yusuke Ushio, Koichi Sugihara, Shusaku Nakashima, Hiromi Shimada, Mai Mahmoud Fahmy Mansour, Norimitsu Kadowaki, Hiroaki Dobashi .	The development of rapidly progressive glomerulonephritis associated with both antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and anti-glomerular basement membrane nephritis in the course of nontuberculous mycobacterium infection: a case report.	BMC Rheumatol.	4(1)	68	2020
Tani Y, Kishi T, Miyamae T, Kawamoto M, Kawaguchi Y, Taniguchi A, Yamanaka H .	The evaluation of genetic polymorphisms associated with autoinflammatory syndrome in patients with palindromic rheumatism complicated by intermittent hydrarthrosis.	Clin Rheumatol	Mar;39(3)	841-845.	2020
Sato W, Yokouchi Y, Oharaseki T, Asakawa N, Takahashi K:	The pathology of Kawasaki disease aortitis: a study of 37 cases.	Cardiovasc Pathol	51	107303	2021
Kobayashi M, Matsumoto Y, Satomi H, Tateishi A, Ohya M, Ito I, Kanno H	The ratio of CD163-positive macrophages to Iba1-positive macrophages is low in the intima in the early stage of cutaneous arteritis.	Immunologic Research	68(3)	152-160	2020
Saito S, Okuyama A, Okada Y, Shibata A, Sakai R, Kurasawa T, Kondo T, Takei H, Amano K	Tocilizumab monotherapy for large vessel vasculitis: Results of a 104-week treatment of a prospective, single-center, open study	Rheumatology	59(7)	1617-1621	2020

<p>Sada KE, Ohashi K, Asano Y, Hayashi K, Morishita M, Watanabe H, Matsumoto Y, Fujimoto S, Takasaki Y, Yamagata K, Bonanno S, Dobashi H, Amano K, Harigai M, Arimura Y, Makino H; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS) and the Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.</p>	<p>Treatment-related damage in elderly-onset ANCA-associated vasculitis: safety outcome analysis of two nationwide prospective cohort studies.</p>	<p>Arthritis Res Ther.</p>	<p>22(1)</p>	<p>236</p>	<p>2020</p>
<p>Yusuke Ushio , Risa Wakiya , Mikiya Karyto , Tomohiro Kameda , Shusaku Nakashigima , Hiromi Shimada , Mai Mahmoud Fahmy Mansour , Koichi Sugihara , Takenori Miyashita , Norimitsu Kadowaki , Hiroaki Dobashi .</p>	<p>Two cases of refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis wherein mepolizumab was effective against pulmonary and ear lesions.</p>	<p>Modern Rheumatology Case Reports.</p>	<p>18</p>	<p>1-10</p>	<p>2020</p>
<p>Ishizaki J, Takemori A, Horie K, Hiraoaka D, Suemori K, Matsumoto T, Sada KE, Amano K, Harigai M, Arimura Y, Makino H, Takenaka K, Takemori N, Hasegawa H; Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and the Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.</p>	<p>Usefulness of tissue inhibitor of metalloproteinase 1 as a predictor of sustained remission in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.</p>	<p>Arthritis Res Ther.</p>	<p>23(1)</p>	<p>91</p>	<p>2021</p>

Kikuchi R, Tsuboi N, Sada KE, Nakatohi M, Yokoe Y, Suzuki A, Maruyama S, Matsurohara T, Matsushita T, and Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan; Amano K, Atsumi T, Takasaki Y, Ito S, Hasegawa H, Dobashi H, Ito T, Makino H, Matsuo S	Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and VEGF-A165b are associated with time to remission of granulomatosis with polyangiitis in a nationwide Japanese prospective cohort study	Ann Clin Biochem	58(2)	86 - 94	2021
石井智徳	大型血管炎に対するトリウムチ科 シリズマブ療法		61(4)	331	2019
坂東政司	間質性肺炎の包括的管理 薬物療法	日呼吸ケアリハ 会誌	29	38-41	2020
大西 康博、内田 治 仁	巨細胞性動脈炎のサブ セットー国際観察コホ ートからのデーター	リウムチ科	第65巻第1号	96-100	2021
藤井隆夫	結節性多発動脈炎 (PAN)	日本医事新報	5014	41	
中岡良和.	血管炎とサイトカイン ストームの関連性.	実験医学	39(4) ,	546-551	2021

藤井隆夫	顕微鏡的多発血管炎とMPO-ANCA関連間質性肺炎	リウマチ科	65	61-66	
藤井隆夫	抗好中球細胞質抗体 (ANCA)	内科	125	866	
中岡良和.	高安動脈炎・巨細胞性動脈炎・バージャー病.	生体の科学.	71 (5)	480-481	2020
中岡良和.	高安動脈炎の病態と新規治療戦略.	循環器病研究の進歩.	60	82-90	2020
渡部芳子	指定難病最前線 高安動脈炎	新薬と臨床	70	336- 339	2021
神山 裕二, 西村 謙一, 大西 愛, 服部成良, 村瀬 絢子, 原良紀, 伊藤 秀一	消化器症状が長期に持続した川崎病ショック症候群.	横浜医学	71 (2)	77-82	2020
中岡良和.	心筋炎.	日本医師会雑誌.	149 (特別号2)	253-256	2020

厚生労働省 診療の手引き検討委員会 藤康幸、足立拓也、沢 衛、氏家無限、曲貴夫、川名明彦、那賢志、小谷 透、條政幸、徳田浩一、本 修、馳 亮太、藤田次郎、藤野裕士、迎 寛、倭 正也、横山彰仁、日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会、勝田友博、菅 秀、津川 毅	新型コロナウイルスCOVID-19診療の手引き第3版				2020. 9
伊藤 秀一	新型コロナウイルス感染症は川崎病をひき起こすのか?-小児多臓器系炎症症候群と川崎病.	循環器内科	89(2)	202-211	2021,
伊藤 秀一	川崎病の今 急性期の治療 血漿交換	小児内科	53(1)	113-118.	2021
福田 清香, 今野 裕章, 松本 峻, 灘 大志, 岩本 眞理, 伊藤 秀一.	川崎病診断の手引き改訂(第6版)が診断に及ぼす影響.	日本小児科学会雑誌	124(10)	1484-1489.	2020
中岡良和.	大型血管炎の診断と治療.	日本内科学会雑誌.	109 (9)	1828-1835,	2020
内田 治仁	特集 血管炎症候群を理解する 診る2大型血管炎をいかに診断するか?	Heart View	第24巻第8号	687-692	2020

<p>三浦 大, 鮎澤 衛, 伊藤 秀一, 池田 俊也, 金井 貴志, 小林 徹, 鈴木 啓之, 濱田 洋通, 深澤 隆治, 山村 健一郎, 宮田 功一, 横山 詩子, 市田 露子, 寺井 勝, 三谷 義英。</p>	<p>日本小児循環器学会川崎病急性期治療のガイドライン</p>	<p>日小循誌</p>	<p>36 (S1)</p>	<p>S1. 1-S1. 29</p>	<p>2020</p>
<p>駒形嘉紀</p>	<p>補体の代替経路とANCA関連血管炎</p>	<p>リウマチ科</p>	<p>64</p>	<p>232-238</p>	<p>2020</p>

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2年度 第1回班会議

プログラム・抄録集

令和2年8月27日(木)

場所：都市センターホテル 601 会議室

研究代表者 針谷正祥

東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座

【血管炎関連2班合同班会議】

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

AMED：難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究班

2020 年度 第 1 回 血管炎関連 2 班合同班会議 プログラム

期 日：令和 2 年 8 月 27 日（木）

場 所：都市センターホテル（web 会議も同時開催します）

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 10：00－10：03
研究代表者 針谷正祥（東京女子医科大学）
2. 基調講演 10：03－10：23
厚生労働省 健康局難病対策課
3. 3 年間の本研究班全体の活動計画 10：23－10：40
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. 中小型血管炎臨床分科会 10：40－11：00
分科会長 要 伸也（杏林大学）
 - 4-2. 大型血管炎臨床分科会 11：00－11：20
分科会長 中岡良和（国立循環器病研究センター）
 - 4-3. 小児血管炎研究 11：20－11：30
研究分担者 高橋 啓（東邦大学）
 - 4-4. 臨床病理分科会 11：30－11：50
分科会長 石津明洋（北海道大学）
 - 4-5. 領域横断分科会 11：50－12：10
分科会長 田村直人（順天堂大学）
- ※難病プラットフォームを利用した治療エビデンスの構築研究 12：10－12：30
血管炎レジストリ構築 樋口智昭（東京女子医科大学）
（抄録は AMED 「難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究」 3-1 をご参照ください）

5. 事務局からの連絡とお願い

12:30-12:40

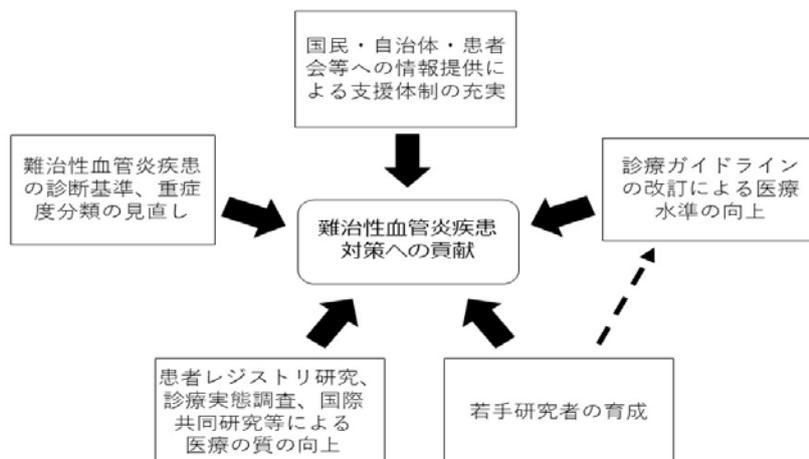
～ お 昼 休 憩 ～

12:40-13:30

血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班の3年度間の研究計画

研究代表者：針谷正祥 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座 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。血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班は、昨年度までの同班の研究活動を継続・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：4分科会を設置し研究課題を進める。研究代表者は全体計画策定、進捗管理を行う。AMED 難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究班 (AMED 班) と共同で実施する【RADDAR-J [22]】 (難病プラットフォーム利用) には臨床系班員が参加する。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：オールジャパン体制による血管炎専門家集団として、血管炎疾患研究開発の推進の司令塔としての役割を果たすことが期待される。すなわち、1) 難治性血管炎疾患に関する国民・自治体・患者会等への情報提供による支援体制の充実、2) 難治性血管炎疾患の診断基準、重症度分類の見直し、3) 血管炎診療ガイドラインの改訂による医療水準の向上、4) 疫学研究、患者レジストリ研究、診療実態調査、国際共同研究等による医療の質の向上、5) 若手研究者の育成が期待される成果として挙げられる。
- D. 結論：これらの研究成果により、当研究班に期待される難治性血管炎疾患対策への貢献を実現できる。



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
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 膠原病・リウマチ内科 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 助教
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・事務局 理事

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
鮎澤 衛 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 准教授
板橋美津世 東京都健康長寿医療センター・血液透析科 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 講師
伊藤秀一 横浜市立大学医学部 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 副部長
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 北海道大学病院内科 助教
岸部 幹 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
金子修三 筑波大学臨床医学域医学医療系腎臓内科学 講師
川嶋聡子 杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科 任期制助教
神田祥一郎 東京大学医学部小児科 特任講師
神田 隆 山口大学大学院医学系研究科 教授
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 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野（大森）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
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 協和会協立病院 腎臓透析センター 医員
遠山直志 金沢大学附属病院 先端医療開発センター、金沢大学大学院 腎臓内科学 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腎・膠原病内科学分野 講師
中沢大悟 北海道大学病院 内科2 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 独立行政法人地域医療機能推進機構東京城東病院総合診療科 科長
難波大夫 名古屋市立大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学 病院准教授
服部元史 東京女子医科大学医学部 教授

林 太智	筑波大学医学医療系/筑波大学附属病院社会連携教育研究センター/(株)日立製作所ひたちなか総合病院 准教授
原 章規	金沢大学 医薬保健研究域医学系 准教授
松本佳則	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 研究准教授
水野正巳	岐阜大学医学部 助教
宮崎佑介	産業医科大学医学部第1内科学講座 助教
宮前多佳子	東京女子医科大学医学部 准教授
宮脇義亜	岡山大学病院新医療研究開発センター 助教
村川洋子	島根大学医学部附属病院難病総合治療センター 教授
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リウマチ・膠原病センター センター長
山本伸也	京都大学医学部附属病院腎臓内科学 医員
小川法良	浜松医科大学 第三内科 病院准教授
鈴木勝也	慶應義塾大学 医学部リウマチ・膠原病内科 専任講師
齋藤雅也	秋田大学医学部附属病院 血液腎臓膠原病内科学講座 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。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班とともに協力して実施し、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、当分科会で扱う。当分科会においても、自然歴・予後因子の解明と新たな治療法の開発を目指した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)を遺伝子解析も含めて推進してゆく。
- B.** 方法：3年間を通じて、ANCA関連血管炎診療GL改訂(アルゴリズム、アウトカム、CQの検討)、指定難病重症度分類改訂、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)などの課題を計画的に進めてゆく。
- ① ANCA関連血管炎診療GL改訂準備(アルゴリズム、アウトカム、CQの検討)：今回の分科会の中心的な作業になる。AAV-CPG改訂の統括委員会を組織し、COI管理を行いつつ、ガイドラインのトピック(スコープ)と優先順位を決定し、パネルメンバーを領域別に選定する。この際、関連学会からの委員も兼務して頂く方向で、各学会に依頼する。患者代表も入れる。その後、パネル会議を開催し、重要臨床課題やアウトカムの設定を行う。SRチームは「血管炎・自己免疫疾患診療ガイドライン作成のためのシステマティックレビュー勉強会」

を自己免疫班と合同で立ち上げる。この際、勉強会に班員の施設から若手医師・研究者をご推薦いただき、30名規模のチームを作る。1年半程度かけて、講習会と実践を繰り返して今年度～来年中にSRを完成させ、3年以内のガイドライン改訂を目指す。

- ② 指定難病重症度分類の改訂：厚労省による重症度の疾患群改訂状況を見ながら、必要に応じて各疾患の重症度分類改訂の準備を行う。
 - ③ RemIRIT 研究データベース解析を進める。
 - ④ 診断基準の作成・改訂：DCVAS の進行状況を見ながら、本邦の診断基準改訂の準備と検討を開始する。
 - ⑤ 臨床調査個人票解析：昨年度までのWGのメンバーを中心に継続して解析を進める。
 - ⑥ ANCA 陽性間質性肺炎の疫学研究準備：びまん性肺疾患班と共同研究を進めてゆく。
 - ⑦ その他：血管炎症候群治療の手引き 2020 (EGPA, PAN, MRA) について、完成後の評価、改訂の準備等を行ってゆく。まずは横断分科会と協力して、周知度のアンケート調査の検討を始める。
- C.** 結果：分科会メンバーが決定し、それぞれのテーマについて検討が始まっている。
- D.** 考察：研究の継続性ととも、小児例を含めた研究体制の統合が図られ、各研究課題をオールジャパンで推進できる体制が整っている。各テーマについて、他の分科会、AMED 班、患者会や関連団体とも連携を取りつつ、年度ごとの研究計画にそった着実な目標達成が求められる。
- E.** 結論：本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。

4-2 大型血管炎臨床分科会報告

- 分科会長 中岡 良和 (国立循環器病研究センター血管生理学部 部長)
- 研究分担者 石井 智徳 (東北大学病院 臨床研究推進センター 特任教授)
- 内田 治仁 (岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科 教授)
- 杉原 毅彦 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 寄附講座准教授)
- 新納 宏昭 (九州大学・大学院医学研究院 教授)
- 吉藤 元 (京都大学・医学部附属病院免疫・膠原病内科 病院講師)
- 渡部 芳子 (川崎医科大学・医学部 特任講師)
- 研究協力者 赤澤 宏 (東京大学医学部附属病院 講師)
- 有田 陽 (地域医療機能推進機構(JCHO)大阪病院 循環器内科 医長)
- 石崎 淳 (愛媛大学医学部(第一内科(血液・免疫・感染症内科学)) 講師)
- 伊藤 秀一(兼務)(横浜市立大学医学部 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)
- 根田 直子(東京女子医科大学 医学部 助教)
- 重松 邦広(国際医療福祉大学 医学部、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学 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 医学部 講師)
- 前嶋 康浩(東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 准教授)
- 宮前多佳子(兼務)(東京女子医科大学 医学部 准教授)
- 真鍋 侑資(国立循環器病研究センター血管生理学部 流動研究員)
- 岩橋 徹(東京医科大学 医学部 心臓血管外科 講師)

- 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。一般診療医が正確に上記の疾患の鑑別診断をして安全性・有効性の高い治療を選択できる様にするためには、最新の情報に基づく診療ガイドライン(CPG)が必要であり、当研究班と学会等の合同班によって2018年3月に「血管炎症候群の診療ガイドライン2017年版」が改訂・刊行された。本研究では、改訂CPGのモニタリング・監査を行いながら、次のCPG改訂の準備を進める。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に対する診療と治療の現状を明らかにすること、②CPG 改訂などに必要な診療情報の基盤を構築することである。

- B. 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。③臨床個人調査票を用いた疫学研究では、2013 年度、2014 年度の TAK 患者の臨床個人調査票を用いた解析結果については論文化を進めるとともに、可能なら新たに厚労省から 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頂き、以前の臨床個人調査票データとの比較・検討を試みる。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新たに立ち上げる。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状況、予後に関する調査を行う予定で、現在プロトコール作製中である。小児血管炎研究グループでは、⑤大型血管炎の全国疫学調査データによる小児期発症 TAK 症例の解析研究を新たに立ち上げて、⑥TAK 女性患者と妊娠・出産の実態調査を継続して遂行する。

- C. 結果：当班で進めている疫学調査の前向き研究は、2019 年 3 月 31 日をもって新規登録は終了となっている。最終的に 191 例（TAK70 例、GCA121 例）が登録されて、3 年間フォローされる予定であり、順次解析も進める。後ろ向き研究では、合計 311 例（TAK166 例、GCA145 例）が登録された。GCA の後ろ向きデータは、杉原毅彦先生が中心となって解析が進められて、ベースラインで大動脈病変を有する GCA 患者は大動脈病変を有さない GCA 患者より有意に予後が不良であることが明らかにされて、*Arthritis Res Ther.* 誌に本年 4 月 7 日付けで掲載された。また、TAK 後ろ向きデータについては現在解析中で、本年度中に論文化予定である。

また、臨床個人調査票を用いた研究では、渡部芳子先生が中心となりバージャー病の臨床個人調査票（2013-2014 年）のデータ解析が進められ、バージャー病の患者数が 2000 年より日本では減少していること、高齢発症や動脈硬化、非喫煙者、軽症患者などの特徴を持つ患者が増えていることが論文化されて、*Circ. J.* 誌に本年 6 月 30 日付で受理された。

小児血管炎研究グループによる TAK 女性患者と妊娠・出産の実態調査では、現在までに倫理委員会承認 16 施設、登録 16 症例、18 妊娠が報告されているが、更にデータ集積を進める予定である。

- D. 考察：本調査班で進めている地道な疫学調査によって、大型血管炎（TAK, GCA）とバージャー病に関する新しい情報が集積していくことが期待される。今後の大型血管炎臨床分科会での活動を通じて疫学的情報のアップデートに努めて、上記疾患の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂準備を進める。

- E. 結論：我が国の大型血管炎（TAK, GCA）とバージャー病における診療・治療の実態を、後ろ向き・前向き登録研究での疫学調査、臨床個人調査票等による調査から多角的に明らかにして行くことは重要である。

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 医学部・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・教授
	神田祥一郎	東京大学医学部小児科・特任講師
	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・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学系小児科学分野・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、AAV）研究を横断的に推し進める。

B. 今年度計画と進捗状況

【小児血管炎研究】 難治性血管炎班・3学会合同で小児血管炎のシンポジウム、公開講座を企画する。

【高安動脈炎】 ①高安動脈炎(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症例蓄積中。2020.7.10現在、倫理委員会承認16施設、登録16症例、18妊娠。妊娠時年齢33才、罹病期間5.2年（いずれも中央値）。人工中絶1例を除く17妊娠で生産児が得られ、妊娠経過中の原疾患の再燃は1例、合併症は高血圧が最多で3例。4/17例が早産で、5例(29%)が低出生体重児であったが全例出生体重2,000g以上で出生後の児の重篤な異常はなく、確認できた14例全例が完全または混合で母乳栄養が可能であった。②大型血管炎全国疫学調査データによる小児期発症TAK症例の解析研究を企画し疫学調査の2次調査解析中。TAK総数1571例のうち、18才未満発症例256例(16.3%)の特徴について検討。腎動脈病変が成人発症例に比較し有意差をもって高率である実態が明らかとなる。③小児TAK患者・保護者に向けた疾患・治療説明資料「小児発症高安動脈炎の子どもと親のためのガイド」の執筆完了し、現在出版準備中。④広報活動：第70回ドクターサーチみやぎ健康セミナー 市民公開講座「みんなで学ぼう 血管炎の最新治療」（2020.2.9 仙台）

【結節性多発動脈炎】 PAN WGにおいて、小児PANの啓発活動を含む研究に参加する。

【川崎病】 ①欧米でCOVID-19に関連したmultisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)中に川崎病様症例が増加しているとの報告をうけ、2020.5本邦における川崎病の発生、重症度に変化があるか、小児のCOVID-19発生状況について学会運営委員向けに緊急アンケート調査を実施した。②その後の状況を把握するため、学会会員施設に対し、川崎病患者に対するSARS-CoV-2 virus検査の実施状況、川崎病とCOVID-19合併症例の頻度などについてアンケート調査を行う予定である。③川崎病診断の手引きのガイドブックを発行した。④日本循環器学会GL、日本小児循環器学会の急性期治療GLに班員が参加している。⑤啓蒙活動：川崎病の子供

を持つ親の会の公開講座に協力。

【ANCA 関連血管炎】 ①小児血管炎、MPA/GPA WG、EGPA 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う。②啓発活動：第56回日本小児腎臓病学会学術集会においてシンポジウム開催を計画している。日本における小児 ANCA 関連腎炎と学校検尿にフォーカスし文献考察を進め、症例報告や総説論文を作成予定。

C. 考察：小児血管炎研究における活動は順調に進んでいる。

D. 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図る。

4-4 臨床病理分科会 2020 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・医学部皮膚科学教室/教授） 菅野祐幸（信州大学・学術研究院医学系/教授） 高橋 啓（東邦大学・医学部/教授） 宮崎龍彦（岐阜大学・医学部附属病院/准教授）
研究協力者	池田栄二（山口大学大学院医学系研究科 病理形態学講座/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 病理形態学/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（北海道大学病院 内科 2/助教） 武曾恵理（財）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

C. 進捗と今年度計画：

1. 2019 年 11 月 28 日以降、抄録提出時まで 9 症例のコンサルテーションを実施（VC028～VC036）。VC028～VC036 をバーチャルスライド化。運用を継続する。
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
班員アンケート、剖検輯報の検索、文献・学会・研究会における症例報告の検索により、C-GCA with EECI (cranial GCA with established extracranial involvement) 複数症例を見出し、倫理審査を経て、組織標本を入手、review した。C-GCA with EECI の病理学的特徴を抽出する。（WG 座長：菅野祐幸）
 - 2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴の解明
旭川医科大学耳鼻咽喉科より提供された OMAAV 病変と対照病変の組織標本について予備比較を行い、筋性動・静脈炎の有無、筋性動・静脈の閉塞の有無、浮腫・好酸球浸潤・形質細胞浸潤の程度が OMAAV 鑑別の組織学的指標となりうることを見出した。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 黒川真奈絵教授の協力を得て、抽出した因子の validation を行う。（WG 座長：宮崎龍彦）
 - 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
PAN と皮膚動脈炎ならびに両者の境界型に相当する病変の皮膚生検画像を人工知能 (AI) が区別するか、区別する場合、AI はどの所見に着目するか同定する（WG 座長：石津明洋）
 - 4) FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出
IgA 血管炎の診断が確定している症例の皮膚生検 FFPE 切片を収集し、IgA や補体の沈着を検出するための抗原賦活法を検討する。（WG 座長：未定）

4-5 領域横断分科会

研究分担者氏名：

田村 直人 順天堂大学 大学院医学研究科 教授
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

研究協力者氏名：

安倍 能之 順天堂大学 医学部 膠原病内科学講座 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
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
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、全身性血管炎の各疾患に関する正しい知識や、本研究班で作成された診療ガイドラインについて、専門医、非専門医、および患者に対して広く啓蒙および普及活動を行うことにより、血管炎診療の標準化や早期からの適切な治療・管理による患者QOL改善に貢献することを目的とする。また、本研究班におけるガイドライン作成を補助するとともに、国際的な研究プロジェクトへの参加を支援することによりエビデンスの構築にも寄与する。

B. 方法：

1. 啓発活動

1) 合同シンポジウム

全身性血管炎の病変は多岐に渡り、診療科連携が不可欠であることから、関連学会との合同シンポジウムを積極的に行うことにより連携を深め、各診療科における最新の知見の共有を図る。2020年10月10日に第59回日本鼻科学会総会・学術講演会において、合同シンポジウム「上気道の難治性血管炎の臨床像と病態」の開催を予定している。他の学会との合同シンポジウムについても、開催を企画する予定である。

2) 市民公開講座

患者友の会とも連携し、難治性血管炎の各疾患に関する市民公開講座の開催を計画する。新型コロナウイルス感染の状況下を考慮し、Web配信による公開講座を企画検討中である。

3) 診療ガイドラインに関するアンケート調査

血管炎に関する最近のガイドラインである「ANCA関連血管炎ガイドライン2017（難治性疾患政策研究事業）」、「血管炎症候群の診療ガイドライン2017改訂版（日本循環器学会）」等について、その普及度、使用実態等についての調査、解析を行う。

4) ホームページの作成・管理

本研究班のホームページを作成・管理し、当研究班の活動等に関する広報を行う。

2. 国際共同研究の参加支援

VCRC (Vasculitis Clinical Research Consortium)によるVasculitis Clinical Research Investigators Meeting (年1回)に参加し、国外における臨床研究に関する最新情報を収集するとともに、国際共同研究への参加支援を行う。現在、本研究班が関与している国際共同研究であるV-PREG、およびARAMISが進行中である。また、以前に研究協力を行ったDCVASに関連する研究の追跡を行う。

3. 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、運営する。本年度は、Web講演会を行い、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うことを予定している。

4. 新規薬剤・検査等に関する情報収集

国内外の血管炎に関する検査および治療薬に関する開発状況を調査、収集し、その知見を共有する。

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膠原病リウマチ内科学講座

〒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

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 2 年度 第 2 回班会議

プログラム・抄録集

令和 2 年 12 月 4 日 (金)

場所：都市センターホテル 601 会議室

研究代表者 針谷正祥

東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座

【血管炎関連 2 班合同班会議】

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
AMED：難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究班

2020 年度 第 2 回 血管炎関連 2 班合同班会議 プログラム

期 日：令和 2 年 12 月 4 日（金）政策班 10 時から、AMED 班 13 時 30 分から

場 所：都市センターホテル（web 会議も同時開催します）

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 10：00～10：05
研究代表者 針谷正祥（東京女子医科大学）
2. 基調講演 10：05～10：25
厚生労働省 健康局難病対策課
国立保健医療科学院
3. 分科会の活動報告および活動計画
 - 3-1. 領域横断分科会 10：25～10：40
分科会長 田村直人（順天堂大学）
 - 3-2. 臨床病理分科会 10：40～10：55
分科会長 石津明洋（北海道大学）
 - 3-3. 小児血管炎研究 10：55～11：10
研究分担者 高橋 啓（東邦大学）
 - 3-4. 大型血管炎臨床分科会 11：10～11：25
分科会長 中岡良和（国立循環器病研究センター）
 - 3-5. 中小型血管炎臨床分科会 11：25～11：40
分科会長 要 伸也（杏林大学）
- ※難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究班
JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J[22]】 11：40～11：55
樋口智昭（東京女子医科大学）
(抄録は AMED「難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究」3-1 をご参照ください)
- *発表時間は質疑応答の時間（3分）を含みます。時間厳守でお願いします。
4. ディスカッション 11：55～12：10
5. 事務局からの連絡とお願い 12：10～12：15
～ お 昼 休 憩 ～ 12：15～13：30

3-1 領域横断分科会

分科会長	田村 直人	順天堂大学 大学院医学研究科 教授
研究分担者	猪原 登志子	京都府立医科大学・附属病院臨床研究推進センター 講師
	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
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
	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
	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う。また、国際共同研究や新規薬剤等の情報を収集し、国際的な研究への参加、支援を積極的に行う。

B. 方 法：

1. 研究者育成による診療ガイドライン作成の補助

本研究班は、研究者育成による診療ガイドライン作成のため、自己免疫疾患班（研究代表者 東京医科歯科大学 森雅亮）と合同でシステムチックレビュー（SR）の勉強会を行う。研究者を募集し、実際に顕微鏡的多発血管炎ならびに多発血管炎性肉芽腫症、若年性特発性関節炎、成人スチル病の新たな診療ガイドラインのCQを用いてSRを行う。

2. 啓発活動

1) 合同シンポジウム

全身性血管炎の症状は多岐に渡り、診療科連携が不可欠であることから、関連学会との合同シンポジウムを前研究班から引き続いて行い、各診療科最新の知見の共有を行つとともに連携を図る。

2) 市民公開講座

難治性血管炎の各疾患に関する市民公開講座の開催を継続する。

3) ガイドライン普及に関するアンケート調査

ANCA関連血管炎ガイドライン2017（難治性疾患政策研究事業）の普及状況ならびにANCA関連血管炎診療実態調査のためのアンケートを行なう。対象はANCA関連血管炎の診療経験があり、かつ直近1年間で顕微鏡的多発血管炎または多発血管炎性肉芽腫症の治療経験を有する膠原病内科医、呼吸器内科医、腎臓内科医300名を対象とする。

3. 国際共同研究

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。国際共同研究を継続する。

4. 新規治療および検査に関する調査

現在進行中の新規薬剤の治験や治療法などの臨床研究、検査について、国際会議での報告やPubMed、Clinicaltrial.gov.などの検索サイトから情報を収集して報告する。

C. 結 果：

1. 研究者育成による診療ガイドライン作成の補助

2020年10月18日にコクラン講師による第1回勉強会をオンラインにて行った。各参加者の課題CQを決定した。次回の勉強会を2021年2月に予定しており、それまでに課題CQについてのSRを班員の指導のもとに各自進める。

2. 啓発活動

2020年10月10日に第59回日本鼻科学会総会・学術講演会において、合同シンポジウム「上気道の難治性血管炎の臨床像と病態」を開催した。市民公開講座について、新型コロナウイルス感染の状況下を考慮し、2020年2月に動画配信による公開講座を予定しており、プログラムを決定した。アンケート調査に関しては、質問の原案を作成しており、1月に施行する予定である。

3. 国際共同研究

2020年11月1日にオンラインで行われたVasculitis Clinical Investigators Meetingに参加し、ARAMISの国内での進捗状況、AAVTCZの概要と進捗状況、およびAAV-PRO和訳による日本でのプロジェクト予定について、それぞれ本研究班より発表された。EUVAS会議も11月2日にオンラインで行われ複数名が参加した。V-PREGについても引き続き進めていく予定である。

4. 新規治療および検査に関する調査

治療薬および治療法に関して、第2相以上の臨床研究件数は、GCA24 (終了9)、TAK9 (終了2)、PAN5 (終了3)、MPA20 (終了12)、GPA30 (終了20)、EGPA12 (終了6)であった。Vasculitis Clinical Investigators Meetingでは、大型血管炎7件、中小型血管炎16件、その他血管炎2件についての臨床研究の概要と進捗が報告された。GCAに対してはupadacitinibやmavrilimumab、secukinumabの治験が進行中である。MPA/GPAに対してはIFX-1 (抗C5a抗体製剤)の治験 (第2相) などがあり、第Ⅲ相のRITAZAREMやADVOCATEは終了している。検査については、AAVにおける血中BAFF/APRILの測定、大型血管炎におけるDWIBS 撮影などを抽出した。

D. 考 案：

それぞれの課題について、他の分科会との連携を十分に図り、予定に沿って今後も進行していく。

3-2 難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班 臨床病理分科会 2020 年度活動報告

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） 武曾惠理（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

C. 進捗：

1. 2020 年 8 月 27 日以降、抄録提出時までには 3 件のコンサルテーション依頼があり、1 件報告済み、2 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（WG 座長：菅野祐幸）

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）を収集して、その大型血管病変の組織学的特徴を明らかにする。併せて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 症例（extracranial GCA; EC-GCA）の組織像と比較する。症例の収集に当たっては厚労省難治性血管炎班の班員へのアンケートを実施し、また剖検輯報等の情報を参照した。本研究は信州大学医学部医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ける倫理審査の承認を受けて標本の提供を受けた。C-GCA with EECI 症例 1 例の大動脈炎病変を検討できた。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 EC-GCA と考えられる症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。

2) 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)

旭川医科大学耳鼻咽喉科より提供された OMAAV 病変と対照病変の組織標本について予備比較を行い、筋性動・静脈炎の有無、筋性動・静脈の閉塞の有無、浮腫・好酸球浸潤・形質細胞浸潤の程度が OMAAV 鑑別の組織学的指標となりうることを見出した。これらのパラメーターの妥当性を検証するため、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 黒川真奈絵教授の協力を得て、Training Set と Testing Set に分けた。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。今後、抽出した因子の validation を行う。

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 (WG 座長: 石津明洋)

臨床的に確定診断されている PAN と CA の皮膚生検 (40 倍 HE 染色) 画像 (各 13 枚、75 枚) をそれぞれ 10000 枚まで増幅し、トレーニング画像とテスト画像 (8:2) に分割した。畳み込みニューラルネットワークに入力し、学習曲線を用いて AI の正解率を、また、損失関数を指標として学習の成否を評価した。オリジナル画像を用いた場合、画像をグレースケールとした場合、RGB の単色成分のみを持つ画像とした場合、RGB の二つの色成分を持つ画像をした場合について解析した。AI は PAN と CA のオリジナル画像を 96% の正解率で識別した。画像をグレースケールとした場合や、赤・緑・青一色のみの画像とした場合には、損失関数の下降が見られず、学習は成功しなかったが、赤と緑の二色画像とした場合には、損失関数が下降し、学習の成功が示唆された。PAN と CA の HE 染色画像には何らかの差異が存在し、それは赤と緑の色情報に反映されている。

4) FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出

IgA 血管炎の診断が確定している症例の皮膚生検 FFPE 切片を収集し、IgA や補体の沈着を検出するための抗原賦活法を検討する。分科会構成員の各施設で解析対象症例の有無を調査した結果、30 例ほどが該当した。また、抗原賦活法として異なる 2 つの方法が提案された。今後解析を実施する。

3-3 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・特任講師
	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開発センター・部門長
	鮎沢 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、川崎病、AAV）研究を横断的に推し進める。

B. 今年度計画と進捗状況

【小児血管炎研究】 難治性血管炎班・3学会合同で小児血管炎のシンポジウム、公開講座を企画する。

【高安動脈炎】

- ① 高安動脈炎(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症例蓄積中。19症例、22妊娠が登録。妊娠時年齢33才、罹病期間8.5年（中央値）。人工中絶1例を除く21妊娠で生産児が得られた。妊娠経過中の原疾患の再燃は1例、合併症は高血圧が最多で3例。5/21例が早産で、8/21例が低出生体重児であった。全例出生体重2,000g以上で出生後の児の重篤な異常はない。
- ② 大型血管炎全国疫学調査：小児期発症 TAK 症例の解析研究を企画し疫学調査の2次調査解析中。TAK総数1571例のうち、18才未満発症例263例(16.7%)について検討。腎動脈、腹腔動脈、上腸間膜動脈が成人発症例に比較し有意差をもって高率である実態が明らかとなった。
- ③ 小児 TAK 患者・保護者に向けた疾患・治療説明資料「小児発症高安動脈炎の子どもと親のためのガイド」の執筆を完了した。
- ④ 広報活動：第70回ドクターサーチみやぎ健康セミナー 市民公開講座「みんなで学ぼう 血管炎の最新治療」（2020.2.9 仙台）

【結節性多発動脈炎】 PAN WGにおいて、小児 PAN の啓発活動を含む研究に参加する。

【川崎病】

- ① 欧米で COVID-19 に関連した multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) 中に川崎病様症例が増加しているとの報告をうけ、2020.5 本邦における川崎病の発生、重症度に変化があるか、小児の COVID-19 発生状況について学会運営委員向けに緊急アンケート調査を実施した。
- ② その後の状況を把握するため、学会会員施設に対し、川崎病患者に対する SARS-CoV-2 virus 検査の実施状況、川崎病と COVID-19 合併症例の頻度などについてアンケート調査を実施中である。
- ③ 川崎病診断の手引きのガイドブックを発行。
- ④ 日本循環器学会「川崎病心血管後遺症の診断と治療に関する GL」、日本小児循環器学会「川崎病急性期治療 GL」改訂に参加した。
- ⑤ 啓蒙活動：川崎病の子供を持つ親の会の公開講座に協力。

【ANCA 関連血管炎】

- ① 小児血管炎、MPA/GPA WG、EGPA 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：第56回日本小児腎臓病学会学術集会においてシンポジウム開催を計画している。日本における小児 ANCA 関連腎炎と学校検尿にフォーカスし文献考察を進め、症例報告や総説論文を作成予定。

C. 考察：小児血管炎研究における活動は順調に進んでいる。

D. 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図る。

3-4 難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班

大型血管炎臨床分科会報告

分科会長	中岡 良和 (国立循環器病研究センター血管生理学部 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 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科寄附講座准教授)
	新納 宏昭 (九州大学大学院医学研究院医学教育学 教授)
	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 院内講師)
	渡部 芳子 (川崎医科大学生理学1 特任講師)
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 特任講師)
	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 (あいち小児保健医療総合研究センター感染症科 医長)
	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 邦弘 (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 講師)
	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)
	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血管生理学部 流動研究員)
	岩橋 徹 (東京医科大学心臓血管外科 講師)

- 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. 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ニング後の 129 名について、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。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) 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いて、以前の臨個票データとの比較・検討を試みる。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新たに今年度開始する。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状況、内科治療の状況と予後に関する調査を行う予定で、研究のプロトコールと CRF を作成している。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。診療科ごとに以下の条件を満たす医療機関を選定する。1. 全病院が対象、2. 抽出率は全体で約 20%、3. 層化無作為抽出(8 層:医学部附属病院, 500 床以上の一般病院, 400~499 床, 300~399 床, 200~299 床, 100~199 床, 99 床以下、特別階層病院)、4. 各層の抽出率はそれぞれ 100%, 100%, 80%, 40%, 20%, 10%, 5%, 100%。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。小児血管炎研究グループでは、⑥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て、⑦小児高安動脈炎のトシリズマブ使用実態を把握する。

- C. 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：特に大きな進捗は今期見られなかった。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：2019 年 3 月 31 日をもって新規登録は終了となっており、最終的に 191 例(TAK70 例, GCA121 例)が登録されて、3 年間フォローされて順次解析も進められる予定である。後ろ向き研究：合計 311 例(TAK166 例, GCA145 例)が登録された。GCA 初発患者の 139 名を解析して、平均年齢 74 歳、61.2%が頭痛、59.0%が側頭動脈の異常、23.7%が視力障害、4.3%が失明を認め、リウマチ性多発筋痛症を 41.7%で認めた。52.5%が画像診断で大動脈病変を合併。大動脈病変では鎖骨下動脈病変 50%、大動脈本幹の病変を 50%で認めた。119 名が有効性の解析対象となり 78 名が寛解達成し再燃しなかった。統計解析では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った。大動脈病変合併 GCA68 名の解析では 33 名が 2 年後まで寛解達成し再燃しなかった。大動脈本幹病変を合併しない鎖骨下動脈病変合併例は治療反応性が良好であった。TAK 初発患者 129 例について解析したところ、男女比は 1:5 であった。40 歳未満発症が多いが 40 歳以上で発症した患者も約 3 割存在した。観察 3 年間での死亡例は 3 例のみであった。平均初期 PSL 投与量は 35mg/日(0.67mg/kg/日)であった。治療開始から 2 年間のうちに、約 9 割の患者が寛解に到達した。沼野分類別の寛解率は、特に差を認めなかった。約 8 割の患者になんらかの大動脈病変に伴う症状を認めた。5 割以上の患者において、頸動脈、左鎖骨下動脈、大動脈弓、下行大動脈への有意な画像所見を認めた。狭窄病変よりも壁肥厚を多く認めた。右鎖骨下病変がある患者はない患者に比べて、初回寛解までの到達期間が有意に遅かった($p<0.05$)。40 歳以下の若年発症 TAK 患者と 41 歳以上発症 TAK 患者において、寛解率や CRP など臨床情報に有意な差は認めなかった。HLA-B52 陽性 TAK 患者は、陰性患者と比べて初回寛解までの到達期間が有意に遅かった($p<0.05$)。初期治療(治療開始 2 週間以内)に免疫抑制剤使用の有り・無しで、初回寛解到達率に差は認めなかった。この 2 群においては、PSL 初期投与量にも差がなかった。治療開始後 24 週目の時点まで観察できた 120 人のうち 46 人において後遺症が見られた。治療開始後 104 週目においてもその割合は有意に変化しなかった。③臨床個人調査票解析：前回の班会議では TAK 患者の就職率が罹病期間に関わらず 50%未満であることを報告したが、今回は患者の現在年齢別で就職率を算出し直して、政府発表の日本人の就職率(男女別)と比較した。女性患者では、25~74 歳の区間で一般日本人女性の就職率よりも有意に就職率が低かった。しかし男性患者では全年齢区間で一般

日本人男性の就職率と差が見られなかった。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：大型血管炎臨床分科会メンバーにてCRF 調査項目に関する意見交換をメールアンケート及び11月9日のWEB ミーティングで行った。これをもとに、現在調査項目の選定を進めており、プロトコル確定後、まず基幹施設の国立循環器病研究センターにて倫理申請して承認を得て、順次、研究班内各施設で倫理申請をして頂く予定である。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：一次調査では3495施設のうち1960施設(56.1%)から回答を得た。全国患者数推計値はTAK5,320名(95%信頼区間4,810-5,620名),GCA3,200名(95%信頼区間:3,830-3,570名)であった。診断基準合致患者数を基準とした場合の臨床診断患者数の比は,TAK1.08,GCA1.22だった。二次調査では一次調査登録患者の約半数から回答を得た。TAK,若年発症TAK(<18),成人発症TAK(≥18),GCAそれぞれにおいて,男女比はそれぞれ1:5.9,4.6:1,5.3:1,1:1.9,診断時年齢の中央値は24.5(四分位20,47),15(12,16),35.5(24,52),74(67,79),罹病期間はそれぞれ10(4,19),9(5,19.8),9(4,19),4(2,6)だった。若年発症TAKは成人発症TAKと比較し,総頸～内頸動脈,腹部下行大動脈,腎動脈,腹腔動脈,上腸管動脈の罹患が多かった(P<0.001)。GCAは成人発症TAKと比較し,側頭動脈,鎖骨下動脈,腕頭動脈,腋窩～上腕動脈,腸骨～大腿動脈の罹患が多かった(P<0.001,腸骨～大腿動脈はP=0.001)。成人発症TAKはGCAと比較し,冠動脈,肺動脈,上行大動脈,大動脈弓,胸部下行大動脈,腎動脈,腹腔動脈,上腸間膜動脈の罹患が多かった。GCAの大動脈病変合併例は全体の約5割だった。GCA全体の鎖骨下動脈病変を持つ例は全体の約3割,大動脈病変合併例では約6割だった。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症例を蓄積中である。2020.11.7現在、倫理委員会承認18施設、登録30症例、39妊娠。出産年齢33才、罹病期間8年(いずれも中央値)。妊娠前治療として、25妊娠(65.8%)でプレドニゾロンが投与されており、中央値で7mg(4-13mg)/日であった。生物学的製剤はインフリキシマブ3妊娠、トシリズマブ3妊娠で、妊娠判明後それぞれ1妊娠ずつ中止されていた。人工中絶1例を除く38妊娠で生産児が得られ、妊娠経過中の原疾患の再燃は1例、合併症は高血圧が最多で9例。8/38例(21.0%)が早産で、10例(26.3%)が低出生体重児であったが、全例出生体重2,000g以上で出生後の児の重篤な異常はなく、確認できた34児のうち、28例(82.3%)が完全または混合で母乳栄養が可能であった。妊娠経過中の原疾患の再燃は1例のみで、出産後の増悪は5例(13.1%)に認められた。⑦小児高安動脈炎のトシリズマブ使用実態調査：日本小児科学会調査検討小委員会・日本小児リウマチ学会教材作成ワーキンググループにて作成予定の「小児リウマチ疾患へのトシリズマブ治療の理論と実際(仮)」において、小児TAK症例における投与例について、症例集を分担執筆し、TCZ使用における有効性、安全性、使用上の留意点などを明確に抽出して、共有する予定である。

- 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)：疫学調査研究での後ろ向きコホートでは、GCA新規発症例の解析から本邦のGCA治療の現状が明らかとなり、大動脈病変の臨床的意義が本研究により明確になった。また、TAK新規発症例の解析からは、我が国のエキスパートによるTAK診療の現状として、初期治療開始後2年のうちには9割が一度は寛解に到達していることも明らかとなった。観察期間中に手術をした症例は1例(Bentall術)のみであり、比較的早期に診断がついたTAK患者群を解析している可能性が考えられる。③臨床個人調査票解析：女性患者の就職率が低い理由については、まず、男女別の社会的状況を検討すると専業主婦をしているためであった。そこで、2つの仮説を立てた。1)女性患者の重症度が高いために就職率が下がる。2)重症度自体に性差はないが社会的理由で正規雇用を断念し主婦となっている。今後、男女別の重症度を検討していく。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：TAK は特定疾患治療研究事業 56 疾患の登録状況より 2001 年から 10 年間で 7,779 人、発症年齢中央値は 35 歳と報告されている。アンケートによる調査が行われたことはない。寛解例や軽症例など医療経済上の利益がなく登録されなかった例もあると推測されるが、本研究では既報と比較し推計人数は少なかった。発症年齢も低かったことから、当時 GCA が 56 疾患に含まれていなかったために TAK として登録されていた例の他、大動脈病変合併例を TAK として診断していた例が含まれていたと考える。GCA は 1998 年にアンケートによる全国疫学調査が実施されており、690 人と推定、発症平均年齢は 71.5 と報告されている。本研究では 1998 年より推計人数が増えているが、上記のごとく当時 TAK として管理・診断されていた例があると考えたと単純に患者が増加したと断定はできない。GCA の認知度が向上したため、GCA と診断された患者数が増加した可能性もある。なお、1998 年と 2017 年の 65 歳以上の人口に対する GCA 患者の割合はそれぞれ 0,003% と 0,01% であり、高齢化だけでは説明できない。若年発症 TAK と成人発症 TAK の罹患血管を比較した大規模な研究は少ないが、総頸動脈と腹腔動脈以下の病変が多いとの報告があり、本研究でも同様だった。最近では GCA の 5～6 割に大動脈病変が合併すると報告されており、本研究でも同様だった。2019 年に GCA は胸腹大動脈から鎖骨下動脈まで広く病変を認めるが、腎動脈、腹腔動脈、腸間膜動脈は TAK が多いと報告されており、本研究でも同様だった。広く認識されているように TAK の側頭動脈病変は稀で、GCA の冠動脈・肺動脈病変は稀だった。GCA は成人発症 TAK に比べ腋窩動脈～上腕動脈および大腿動脈の第一分枝以降の病変が多かったが、これら第一分枝以降の血管について大規模に両疾患を比較した報告はない。⑥⑦小児血管炎研究グループの研究：小児血管炎研究の活動は全般に順調に進んでいる。

今後の大型血管炎臨床分科会での活動を通じて、疫学的情報のアップデートに努めて、上記疾患の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂準備を進める。

- E. 結論：小児から成人に至るまで、様々な角度から大型血管炎に関する疫学調査研究を進めることによって、今後の診療ガイドライン改定時に有用なエビデンスを蓄積することが出来ている。今後も引き続き研究を進めて、我が国の大型血管炎とバージャー病の臨床像、診療と治療の実態を明らかにすることは重要である。

3-5 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 埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 教授
佐田 憲映 高知大学・医学部 特任教授
土橋 浩章 香川大学医学部附属病院膠原病・リウマチ内科 准教授
長坂 憲治 東京医科歯科大学大学院膠原病・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 部長
南木 敏宏 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 教授
樋口 智昭 東京女子医科大学・医学部 助教
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・事務局理事、金沢大学大学院医薬保健学総合研究科腎臓内科学 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
鮎澤 衛 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 准教授
板橋美津世 東京都健康長寿医療センター腎臓内科・血液透析科 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 講師
伊藤秀一 横浜市立大学医学部発生成育小児医療学教室 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 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 副部長
加藤将 北海道大学病院内科Ⅱ 助教
岸部 幹 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
金子修三 筑波大学臨床医学域医学医療系腎臓内科学 講師
川嶋聡子 杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科 任期制助教
神田祥一郎 東京大学医学部小児科 特任講師
神田 隆 山口大学大学院医学系研究科 教授
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 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野（大森）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
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 協和会協立病院 腎臓透析センター 医員
遠山直志 金沢大学附属病院 先端医療開発センター、金沢大学大学院 腎臓内科学 特任准授
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腎・膠原病内科学分野 講師

中沢大悟	北海道大学病院 内科2 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	独立行政法人地域医療機能推進機構東京城東病院総合診療科 科長
難波大夫	名古屋市立大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学 病院准教授
服部元史	東京女子医科大学医学部腎臓小児科 教授
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 医薬保健研究域医学系 環境生態医学・公衆衛生学 准教授
松本佳則	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 研究准教授
水野正巳	岐阜大学医学部 助教
宮崎佑介	産業医科大学医学部第1内科学講座 助教
宮前多佳子	東京女子医科大学医学部 准教授
宮脇義亜	岡山大学病院新医療研究開発センター 助教
村川洋子	島根大学医学部附属病院難病総合治療センター/島根大学医学部膠原病内科 教授
三浦健一郎	東京女子医科大学医学部腎臓小児科 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 センター長
山本伸也	京都大学医学部附属病院腎臓内科学 特定助教
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 医学部リウマチ・膠原病内科 専任講師
齋藤雅也	秋田大学医学部附属病院 血液腎臓膠原病内科学講座 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。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班とともに協力して実施し、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、当分科会で扱う。当分科会においても、自然歴・予後因子の解明と新たな治療法の開発を目指した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)を遺伝子解析も含めて推進してゆく。
- B.** 方法：3年間を通じて、ANCA関連血管炎診療GL改訂(アルゴリズム、アウトカム、CQの検討)、指定難病重症度分類改訂、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)などの課題を計画的に進めてゆく。本年度上半期の活動状況は以下の通りである。

- ① ANCA 関連血管炎診療 GL 改訂：統括委員会（要、針谷、長坂、佐田）にてガイドライン作成の基本方針（企画書）を策定した。今回も 3 班合同で作成し、2 部構成（解説と CQ）とする。下記の通りパネル委員会・編集委員会のメンバーを選定し、パネル委員会において重要臨床課題、アウトカム、治療のアルゴリズムを決定、CQ 改訂案の検討を行った。

統括委員会（委員 4 名）	パネル委員会（委員 9 名）
○ 要（委員長）	天野
針谷	川上
長坂	岸辺
佐田	土橋
(敬称略)	南郷
	坂東
	廣村
	村川
	和田

2015 年以降の新たな文献のスコーピングサーチの結果をふまえ、3 つのカテゴリー（改訂 CQ、および新規 CQ、公募 CQ）に分けて審議の結果、新たに以下の 6 つ CQ を追加し、前回の血漿交換に関する CQ2（CQ2-1, CQ2-2）については文言の修正をおこなうことになった（重症な腎障害を伴う AAV→重症な AAV）。これら新規 CQ6 個、および前回以降にエビエンスの加わった CQ1-3, CQ1-6, CQ3-3, CQ2-2 の計 10 個の CQ について、システマティックレビュー（SR）を行うこととし、SR チームが文献検索を開始している。

➤ 新規 CQ（6 個）

（寛解導入治療）

CQ1-7：AAV の寛解導入治療で CY または RTX を用いる場合は、GC 標準用量投与と GC 減量投与ではどちらが有用か？

CQ1-8：AAV 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）

CQ3-2：AAV 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？

CQ3-4：AV 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？

CQ3-5：AAV 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？

CQ3-9：AAV 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？

➤ ガイドライン作成のタイムライン

年度	月	会議	ガイドライン部分	テキスト部分
2020	9/12	第1回統括委員会	改訂方針の決定 CQ案・アウトカム案の検討	
	10/18	第1回SRチーム勉強会	SR準備開始	
	10/22	統括打合せ会	SR方針, CQ・アウトカム案 の検討	
	10/25	第1回パネル委員会	重要臨床課題・アウトカム・ CQの決定	
	11~	SRチーム会議	文献検索開始	
	12/4	合同班会議	進捗報告	
2021	6	合同班会議	SR中間報告・最終検討	
	9			執筆者決定・依頼 解説部分の検討開始
	10			編集案修正・承認
	12	合同班会議	SR終了・進捗報告	執筆依頼
	1	第2回パネル委員会	推奨討議開始	
	3		推奨最終案提出・修正	解説の最終案提出
2022	6	合同班会議	推奨・解説等の決定	最終承認
	7		関連学会に査読依頼・パブコ メ	
	9		最終化	
	11		外部評価	

② 指定難病の通知の修正

指定難病の各疾患（MPA/GPA, EGPA, PAN, MRA）についてそれぞれ4つのワーキンググループ（WG）を再編成し、各重症度分類・診断基準の改訂、臨床個人調査票の改訂と解析などに対処してゆく。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提出依頼があり、作成中である。重症度分類・診断基準の大幅改訂については、厚労省の方針やDCVASの進行状況を見ながら、今後準備と検討を進めて行く予定である。臨床調査個人票解析も進める。

（指定難病ワーキンググループ）○はWGリーダー *コアメンバー（コアメンバー以外は暫定）

MPA/GPA	EGPA	PAN	MRA
○古田（リウ）* 長坂（リウ）* 原（腎） 岸部（耳鼻） 神田隆（神経） 神田祥（小児）	○天野（リウ）* 駒形（リウ）* 佐田（腎リ）* 関谷（呼） 小林（神経）	○南木（リウ）* 川嶋（腎リ）* 萩野（リウ） 伊藤秀（小児）	○土橋（リウ）* 川上（皮膚） 林（リウ） 坂東（呼吸）

- ③ RemIRIT 研究データベース解析を進めている。
- ④ ANCA 陽性間質性肺炎の疫学研究準備：びまん性肺疾患班と共同研究を進めてゆく。
- ⑤ その他：血管炎症候群治療の手引き 2020（EGPA、PAN、MRA）について、完成後の評価、改訂の準備等を行ってゆく。まずは横断分科会と協力して、周知度のアンケート調査の検討を始める。
- C.** 結 果：分科会およびWGのメンバーが決定し、改訂ガイドラインの準備とそれぞれのテーマについての活動が始まっている。
- D.** 考 察：研究の継続性ととも、小児例を含めた研究体制の統合が図られ、各研究課題をオールジャパンで推進できる体制が整っている。各テーマについて、他の分科会、AMED 班、患者会や関連団体とも連携を取りつつ、年度ごとの研究計画にそった着実な目標達成が求められる。
- E.** 結 論：本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。

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膠原病リウマチ内科学講座
〒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