

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 3 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

針 谷 正 祥

令和 4 年 (2021 年) 3 月

## 目 次

I. 令和 4 年度 構成員名簿	1
II. 総括研究報告書	8
谷谷 正祥 (東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野)	
III. 分担研究報告書	
1. 大型血管炎臨床分科会活動報告	14
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 学術研究院 医歯薬学域 教授
杉原 毅彦	聖マリアンナ医科大学 医学部 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 大学院医学研究科 講師
渡部 芳子	川崎医科大学 医学部 特任講師
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
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 第一内科 (血液・免疫・感染症内科学) 講師
伊藤 秀一	横浜国立大学 大学院医学研究科 発生成育小児医療学 主任教授
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 総合医療センター 血管外科 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 教授
真鍋 侑資	国立循環器病研究センター 血管生理学部 リサーチフェロー
岩橋 徹	東京医科大学 心臓血管外科学分野 講師
梅澤 夏佳	東京医科歯科大学 医学部 膠原病・リウマチ内科 助教
1-2. バージャー病臨個票解析に関する研究	渡部芳子 川崎医科大学 医学部 特任講師 23
1-3. 個人調査票を用いた高安動脈炎に関する研究	吉藤 元 京都大学大学院医学研究科 講師 27
1-4. 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	
	杉原毅彦 聖マリアンナ医科大学 医学部 准教授 32
1-5. 後ろ向きコホート研究 (TAK)	内田治仁 岡山大学 学術研究院 医歯薬学域 教授 38
1-6. 高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査	宮前多佳子 東京女子医科大学 医学部 准教授 41

2. 中小型血管炎臨床分科会活動報告・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 43

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 理事

駒形 嘉紀 杏林大学 医学部 教授

佐田 憲映 高知大学 医学部 特任教授

土橋 浩章 香川大学 医学部 准教授

長坂 憲治 東京医科歯科大学 医学部医学科 非常勤講師

南木 敏宏 東邦大学 医学部 教授

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 特任講師

土屋 尚之 筑波大学 医学医療系 教授

佐伯 圭吾 公立大学法人奈良県立医科大学 医学部 教授

川上 民裕 東北医科薬科大学 医学部 教授

研究協力者：

鮎沢 衛 日本大学 医学部 小児科 准教授

板橋 美津世 東京都健康長寿医療センター 腎内科・血液透析科 部長

臼井 俊明 筑波大学 医学医療系 腎臓内科学 病院講師

川嶋 聡子 杏林大学 医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科 助教

神田 祥一郎 東京大学 医学部 小児科 講師

神田 隆 山口大学大学院 医学系研究科 教授

遠山 直志 金沢大学大学院 腎臓内科学  
金沢大学附属病院 先端医療開発センター 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 部門長

尾内 善広 千葉大学 大学院医学研究院 公衆衛生学 教授

関谷 潔史 国立病院機構相模原病院 アレルギー・呼吸器科 部長

服部 元史 東京女子医科大学 医学部 教授

辻本 康 協和会協立病院 腎臓透析センター 医員

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 学術研究院医歯薬学域 腎・免疫・内分泌代謝内科学 研究准教授

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

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 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 講師  
 岸部 幹 旭川医科大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師  
 花見 健太郎 産業医科大学 医学部 講師  
 宮前 多佳子 東京女子医科大学 医学部 准教授  
 宮脇 義重 岡山大学病院 新医療研究開発センター 助教（特任）  
 坂本 晋 東邦大学医療センター 大森病院 准教授  
 坂野 章吾 愛知医科大学 腎臓リウマチ膠原病内科 教授（特任）  
 三浦 健一郎 東京女子医科大学 医学部 准教授  
 山村 昌弘 岡山済生会総合病院 リウマチ膠原病センター 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 特定病院助教  
 水野 正巳 岐阜大学 医学部附属病院 第3内科 臨床講師  
 中屋 来哉 岩手県立中央病院 腎臓・リウマチ科 科長  
 南郷 栄秀 社会福祉法人聖母会聖母病院 総合診療科 部長  
 難波 大夫 名古屋市立大学大学院 医学系研究科 准教授  
 中枝 武司 新潟大学大学院 医歯薬学総合研究科 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 脳神経外科 助教  
 安倍 能之 順天堂大学 医学部 膠原病内科 助教  
 中沢 大悟 北海道大学病院 内科2 助教  
 伊藤 秀一 横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学 主任教授  
 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 准教授  
 齋藤 雅也 秋田大学 医学部付属病院 血液腎臓膠原病内科 助教  
 川添 麻衣 東邦大学 医学部 助教  
 田中 麻衣子 県立広島病院 部長  
 小寺 雅也 JCHO 中京病院 部長  
 秋山 光浩 慶應義塾大学 医学部 リウマチ・膠原病内科 助教  
 石川 秀樹 京都府立医科大学 創薬センター 特任教授  
 倉沢 毅彦 埼玉医科大学 医学部 講師

2-1. PAN の臨個票解析に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・南木敏宏 東邦大学 医学部 教授 51

2-2. リツキシマブ使用 ANCA 関連血管炎患者前向きコホート研究 (RemIRIT)・・・・・・・・・・・・・・・・  
 長坂憲治 東京医科歯科大学 医学部医学科 教授 57

2-3 ANCA 関連血管炎のゲノム解析・・・・・・・・・・・・・・・・土屋尚之 筑波大学 医学医療系 教授 63

3. 臨床病理分科会活動報告・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 67

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 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 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

- 3-1. 巨細胞性動脈炎の大型血管病変に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・  
菅野祐幸 信州大学 医学部学術研究院医学系 教授 74
- 3-2. AAV の上気道生検組織の病理学的特徴・・・・・・・・ 宮崎龍彦 岐阜大学 医学部附属病院 教授 79
- 3-3. 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に関する研究・・・・・・・・  
石津明洋 北海道大学大学院 保健科学研究院 教授 82
- 3-4. ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 薄切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出・・  
高橋 啓 東邦大学 医学部 教授 87

4. 領域横断分科会活動報告・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 90

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 京都府立医科大学 附属病院臨床研究推進センター 講師  
(伊藤登志子)  
駒形 嘉紀 杏林大学 医学部 教授  
杉山 斉 岡山大学 学術研究院 医歯薬学域 教授  
坂東 政司 自治医科大学 医学部 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(特任)  
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  
木田 節 京路府立医科大学大学院 医学研究科 免疫内科学 特任教授

尾内 善広 千葉大学大学院 医学研究院 公衆衛生学 教授

4-1. ANCA 関連血管炎の治療実態に関するウェブアンケート調査：横断研究・・・・・・・・・・  
宮脇義重 岡山大学病院 新医療研究開発センター 助教 95

4-2. ガイドライン作成のためのシステマティックレビュー研究者育成に関する研究・・・・・・・・・・  
矢嶋宣幸 昭和大学 医学部 准教授 99

5. 小児血管炎活動報告・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 104

研究分担者：

高橋 啓 東邦大学・医学部 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 横浜市立大学大学院 医学研究科 発生成育小児医療学 主任教授

神田 祥一郎 東京大学 医学部 小児科 講師

三浦 健一郎 東京女子医科大学 医学部 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 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

IV. 刊行物一覧..... 110

V. プログラム・抄録

令和3年度 第1回班会議

令和3年度 第2回班会議

難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班

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・学術研究院・医歯薬学域
	坂東 政司	教授	自治医科大学・医学部内科学講座 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
	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	教授	岐阜大学・医学部附属病院・病理部
	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・学術研究院・医歯薬学域



	杉原 毅彦	准教授	聖マリアンナ医科大学・医学部
	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
	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・医学部医学科
	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	特任講師	東京女子医科大学・医学部
	土屋 尚之	教授	筑波大学・医学医療系
	中村 好一	教授	自治医科大学・地域医療学センター・公衆衛生学部門

	佐伯 圭吾	教授	公立大学法人奈良県立医科大学・医学部
	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
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
	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
	臼井 俊明	病院講師	筑波大学・医学医療系腎臓内科学
	川嶋 聡子	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	金沢大学大学院 腎臓内科学 金沢大学附属病院 先端医療開発センター
倉田 美恵	講師	愛媛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	JCHO 中京病院
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	埼玉医科大学総合医療センター・血管外科
服部 元史	教授	東京女子医科大学 医学部
林 太智	院長	クレストリウマチ膠原病内科クリニック
原 章規	准教授	金沢大学医薬保健研究域医学系
松本 佳則	研究准教授	岡山大学学術研究院医歯薬学域 腎・免疫・内分泌代謝内科学
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
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・医学部・耳鼻咽喉科・頭頸部外科
	花見 健太郎	講師	産業医科大学・医学部
	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（特任）	岡山大学病院・新医療研究開発センター
	坂本 晋	准教授	東邦大学医療センター・大森病院
	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・医学部
	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
	重松 邦広	教授	国際医療福祉大学・医学部（三田病院）
	真鍋 侑資	リサーチフェロー	国立循環器病研究センター・血管生理学部

	水野 正巳	臨床講師	岐阜大学医学部附属病院・第3内科
	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 リウマチ・腎臓内科
	辻本 康	医員	協和会協立病院
	田巻 弘道	医長	聖路加国際病院
	南郷 栄秀	科長	社会福祉法人聖母会聖母病院・総合診療科
	難波 大夫	病院准教授	名古屋市立大学・大学院医学研究科
	武曾 恵理	客員研究員	公財) 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・脳神経外科
	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	准教授	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”
	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

	梅澤 夏佳	助教	東京医科歯科大学・医学部 膠原病・リウマチ内科
	秋山 光浩	助教	慶應義塾大学 医学部 リウマチ・膠原病内科
	木田 節	特任助教	京都府立医科大学・大学院医学研究科免疫内科学
	石川 秀樹	特任助教	京都府立医科大学・創薬センター
	倉沢 隆彦	講師	埼玉医科大学・医学部

別添3

## 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 学術研究院医歯薬学域 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院 教授
研究分担者:	川上 民裕	東北医科薬科大学 医学部 教授
研究分担者:	菅野 祐幸	信州大学 学術研究院医学系 教授
研究分担者:	高橋 啓	東邦大学 医学部 教授
研究分担者:	宮崎 龍彦	岐阜大学 医学部附属病院 教授
研究分担者:	中岡 良和	国立研究開発法人国立循環器病研究センター 研究所血管生理学部 部長
研究分担者:	石井 智徳	東北大学病院 臨床研究推進センター 特任教授
研究分担者:	内田 治仁	岡山大学 学術研究院医歯薬学域 教授
研究分担者:	杉原 毅彦	聖マリアンナ医科大学 医学部 准教授
研究分担者:	新納 宏昭	九州大学 大学院医学研究院 教授
研究分担者:	吉藤 元	京都大学大学院 医学研究科 講師
研究分担者:	渡部 芳子	川崎医科大学 医学部 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 医学部医学科 非常勤講師
研究分担者:	南木 敏宏	東邦大学 医学部 教授



研究分担者:	古田 俊介	千葉大学 医学部附属病院 特任講師
研究分担者:	坪井 直毅	藤田医科大学 医学部 教授
研究分担者:	廣村 桂樹	群馬大学 大学院医学系研究科 教授
研究分担者:	樋口 智昭	東京女子医科大学 医学部 特任講師
研究分担者:	土屋 尚之	筑波大学 医学医療系 教授
研究分担者:	中村 好一	自治医科大学 地域医療学センター公衆衛生学部門 教授
研究分担者:	佐伯 圭吾	公立大学法人奈良県立医科大学 医学部 教授
研究分担者:	前嶋 康浩	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 准教授

研究要旨 【目的】難治性血管炎疾患の医療水準の向上や患者の QOL 向上等により、研究開発推進の司令塔として難病・小児慢性特定疾病対策の推進に貢献することを目的とする。【方法】班内に4つの分科会を設置し、各分科会長を中心に3年度計画の2年度目の研究課題を実施した。【結果】領域横断分科会ではオンライン市民公開講座、関連学会との合同シンポジウム、高安動脈炎および巨細胞性動脈炎の治療実態についてアンケート調査、国際共同研究支援、新規検査および治療の開発状況調査システムティックレビュー勉強会を実施した。臨床病理分科会では血管炎病理診断コンサルテーション、GCAの大動脈炎病変の特徴、AAVの上気道生検組織の特徴、結節性多発動脈炎と皮膚動脈炎の病理組織の人工知能による鑑別、FFPE切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出に関する研究を進めた。大型血管炎臨床分科会では指定難病の通知修正と重症度分類改訂、大型血管炎の前向き研究、後ろ向き研究、臨床調査個人票解析、全国疫学調査、高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査、大型血管炎の寛解基準と治療目標、治療目標達成に向けた治療戦略の論文発表、保険データベース研究を実施した。中・小型血管炎臨床分科会ではANCA関連血管炎診療ガイドライン改訂、指定難病の通知の修正、臨床調査個人票の解析と論文発表、全国疫学調査、RemIRIT研究データベースの解析・論文作成を実施した。両臨床分科会では【RADDAR-J [22]】(難病プラットフォーム利用)への患者登録を進めた。【考案】これらの研究成果によって、難治性血管炎の医療水準の均てん化と更なる向上がもたらされ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、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の開催、GL作成に関するシステムティックレビュー勉強会開催、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、難病情報センターの通知改訂と重症度分類改訂、バージャー病診断基準案作成、大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究、保険データベース解析、大型血管炎全国疫学調査結果の論文作成、高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査、臨床調査個人票解析を実施した。

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パネル会議開催、難病情報センターの通知改訂と重症度分類改訂、RemIRIT 研究データベース解析、臨床調査個人票解析、結節性多発動脈炎の全国疫学調査を実施した。

（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して実施した。

## 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

オンライン市民公開講座の 6 コンテンツを作製し追加配信した。動画は研究班のホームページから随時アクセス可能とし、患者会および分担・協力者の施設を通じて広報した。高安動脈炎および巨細胞性動脈炎の治療実態についてアンケート調査を実施した。328 名の回答について、結果を解析中である。VCRC Investigators Meeting に参加し、国際共同研究を促進した。新規検査および治療の開発状況について収集した情報を研究班 website に掲載した。診療ガイドライン作成の SR 勉

強会を継続して開催した。SR 結果の論文化を進めた。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

10 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、未報告であった 1 件を合わせて 9 件を報告した。GCA の大動脈炎病変の特徴、AAV の上気道生検組織の特徴、結節性多発動脈炎と皮膚動脈炎の病理組織の人工知能による鑑別、FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出、に関する研究を進めた。ウェブ版血管炎病理アトラスを英文化した Expert Perspectives on Pathological Findings in Vasculitis を作成し、Modern Rheumatology に論文投稿中である。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

高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の難病情報センターの通知改訂と重症度分類改訂を検討して提案した。バージャー病の診断基準ならびに重症度分類の修正希望を関連学会に承認を依頼して厚生労働省へ提出した。大型血管炎の前向き研究には 191 例（高安動脈炎 70 例、巨細胞性動脈炎 121 例）が、後ろ向き研究には 311 例（高安動脈炎 166 例、巨細胞性動脈炎 145 例）が登録され、解析を実施した。高安動脈炎、バージャー病の臨床調査個人票を解析し、合併症、介護、就労実態等を明らかにした。大型血管炎の全国疫学調査結果を解析し、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の臨床像の違い、高安動脈炎の若年・非若年発症による臨床像の違いを解析した（投稿準備中）。大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究を開始し、16 例を登録した。高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査を実施した。大型血管炎の寛解基準と治療目標、治療目標達成に向けた治療戦略を Modern Rheumatology に論文発表した。保険データベースを用いて高安動脈炎の診療実態に関する疫学研究を実施した。

### 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合計

10 個の clinical question に対するシステマティックレビューが完了し、パネル会議を 3 回開催し、推奨文を決定した。難治性腎疾患に関する調査研究班、びまん性肺疾患に関する調査研究班と合同でのガイドラインの出版に向けて、書籍の編集案を確定した。中・小型血管炎 5 疾患の指定難病の通知の修正および重症度分類の修正を行った。悪性関節リウマチ、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎・多発血管炎性肉芽腫症の臨床調査個人票の解析と論文発表を実施した。結節性多発動脈炎の全国疫学調査の一次調査を開始した。RemIRIT 研究データベースの解析結果を学会発表し、論文作成を進めた。

#### D. 考察

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。

#### 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) Bando M, Homma S, Harigai M. MPO-ANCA positive interstitial pneumonia: Current knowledge and future perspectives. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2022;38(4):e2021045. doi: 10.36141/svdld.v38i4.11808.
- 2) Harigai M, Takada H. Avacopan, a selective C5a receptor antagonist, for

anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Mod Rheumatol.* 2022 Apr 18;32(3):475-483. doi: 10.1093/mr/roab104.

- 3) Kawazoe M, Nanki T, Hagino N, Ikegaya N, Ito S, Kodera M, Nakano N, Suzuki M, Kaname S, Harigai M. Clinical characteristics of patients with polyarteritis nodosa based on a nationwide database in Japan. *Mod Rheumatol.* 2022 Apr 18;32(3):598-605. doi: 10.1093/mr/roab019.
- 4) Harigai M, Kaname S, Tamura N, Dobashi H, Kubono S, Yoshida T. Efficacy and Safety of Avacopan in Japanese Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Subanalysis of a Randomized Phase 3 Study. *Mod Rheumatol.* 2022 Apr 28;roac037. doi: 10.1093/mr/roac037.
- 5) 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; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis and for Intractable Renal Disease. Clinical impact of urinary CD11b and CD163 on the renal outcomes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Jul 23;36(8):1452-1463. doi:10.1093/ndt/gfaa097.
- 6) 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 Mar 4;11(1):5223. doi: 10.1038/s41598-021-84627-6.
- 7) Sugihara T, Nakaoka Y, Uchida HA, Yoshifuji H, Maejima Y, Watanabe Y, Amiya E, Tanemoto K, Miyata T, Umezawa N, Manabe Y, Ishizaki J, Shirai T, Nagafuchi H, Hasegawa H, Miyamae T, Niuro H, Ito S, Ishii T, Isobe M, Harigai M. Establishing Clinical Remission Criteria and the Framework of a Treat-To-Target Algorithm for Takayasu arteritis: Results of a Delphi Exercise Carried out by an Expert Panel of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for intractable vasculitis. *Mod Rheumatol.* 2021 Nov 27:roab081. doi: 10.1093/mr/roab081.
- 8) 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 Mar 20;23(1):91. doi:10.1186/s13075-021-02471-5.
- 9) Nagasaka K, Kaname S, Amano K, Kato M, Katsumata Y, Komagata Y, Sada KE, Tanaka E, Tamura N, Dobashi H, Nanki T, Harabuchi Y, Bando M, Homma S, Wada T, Harigai M. Nation-wide survey of the treatment trend of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan using the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare Database. *Mod Rheumatol.* 2021 Oct 7:roab088. doi:10.1093/mr/roab088.
- 10) 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.* 2021 May;31(3):621-628. doi: 10.1080/14397595.2020.1795390.
- 11) 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. 2021  
Jan;31(1):205-213. doi:  
10.1080/14397595.2019.1707997.

上記以外の論文発表については、各研究分担者の  
報告書を参照

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

別添 4

### 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）

分担研究報告書

難治性血管炎の医療水津・患者 QOL 向上に資する研究

令和3年度 大型血管炎臨床分科会活動報告

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 学術研究院 医歯薬学域 教授  
杉原 毅彦 聖マリアンナ医科大学 医学部 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 大学院医学研究科 講師  
渡部 芳子 川崎医科大学 医学部 特任講師  
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

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 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 大学院医学研究科 発生成育小児医療学 主任教授  
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 総合医療センター 血管外科 准教授  
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  
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 教授  
真鍋 侑資 国立循環器病研究センター 血管生理学部 リサーチフェロー  
岩橋 徹 東京医科大学 心臓血管外科学分野 講師  
梅澤 夏佳 東京医科歯科大学 医学部 膠原病・リウマチ内科 助教

研究要旨 大型血管炎の疫学調査を実施することにより、我が国の大型血管炎に関する臨床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、大型血管炎に関する疾患情報の社会への啓発と普及に貢献する。



## 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、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、論文化を進める。後ろ向き研究では2007-2014年に高安動脈炎あるいは巨細胞性動脈炎と診断され、新たにステロイド療法を開始した患者、あるいは0.5mg/kg以上を開始した再発例、生物学的製剤を開始した再発例を対象とし、GCA 145名とTAK 166名の臨床情報を収集した。TAK患者はデータクリーンアップ後の128名について、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。GCA患者では新規にLV-GCAと診断された患者68名について、大動脈病変のない患者を鎖骨下動脈病変の有無で分類して予後比較を行った。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2,584人、データ・クリーニング後の総数2,013人)、および2013年度のバージャー病登録患者3,220人を解析した。④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究の倫理委員会での承認を基幹施設(国立循環器病研究

センター)で先ず得て、その後、大型血管炎臨床分科会の分担者、協力者の施設で倫理申請を進め、並行してREDCapでのCRF登録システムの構築を進める。後ろ向きにTAK, GCA患者での心臓血管手術を受けた患者の手術前後の管理、内科治療の状況・予後を調査する。⑤全国医療機関を対象とし、2017年度にTAKまたはGCAと診断されている患者を、カルテ情報など既存資料に基づき調査する。選定した医療機関での一次調査(患者数)を経てTAKとGCAの患者を登録し、その登録患者に対し二次調査(罹病期間、罹患血管、治療内容など)を実施する。⑥小児血管炎研究グループでは、高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査を継続して進めるとともに小児高安動脈炎に対するトシリズマブ使用症例集を作製する。⑦AMED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、日常診療で評価可能な寛解基準と治療目標の設定、治療目標達成に向けた治療戦略に関するエキスパートオピニオンをDelphi法で意見統一して論文化する。⑧高安動脈炎の診療実態に関する疫学研究では、2013年1月から2019年9月までのメディカル・データ・ビジョン社のDPC及びレセプトデータを用いて、治療内容や血管イベントの頻度を検討する。

### (倫理面への配慮)

本研究班で進める疫学調査研究は、疫学研究倫理指針に基づき、前向き研究に関しては外来受診時に患者説明書を用いて、文書と口頭で説明を行い、研究協力の同意を文書で取得する。また、後ろ向き研究では、外来に研究に関するポスター掲示、または診療科(病院)WEBサイトに情報掲示して、研究対象患者に研究実施について通知する。

## 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、難病情報センターの通知改訂と重症度分類改訂を検討して提案した。バージャー病の診断基準ならびに重症度分類の修正希望を関連学会に承認を依頼して厚生労働省へ提出した。また、診断基準の修正案は日本循環器学会/日本血管外科学会合同ガイドライン末梢動脈疾患ガイドライン（2021年改訂版）に掲載した。

#### ②大型血管炎を対象とするレジストリー研究（大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究）

前向き研究：新規登録は2019年3月31日終了し、191例（TAK70例、GCA121例）が登録された。担当医の診断で登録され、ACR(1990年)分類基準をGCAは79%、TAKは59%が満たした。現在3年間の追跡調査中で、147例が最終Visitまで到達・調査票記載が終了している。14例が最終Visit未達、その他の症例は調査票収集中で順次解析する。また、CRF情報をREDCapにて入力出来るシステムを構築した。

後ろ向き研究：合計311例（TAK166例、GCA145例）が登録された。GCAでは昨年度までに初発患者GCA139名を解析し、大動脈病変特に大動脈本幹の病変が治療反応性予測因子となることを論文報告した。更に大動脈病変合併新規発症GCA68名を対象に2年間の治療成績を解析し、35名が治療反応性不良(24週まで寛解未達成あるいは寛解達成後再燃)で、2年間の治療反応不良の累積発現頻度は、大動脈本幹合併例では55%、大動脈本幹に病変のない鎖骨下動脈病変合併例は11%と治療反応性が異なることを示した。また鎖骨下動脈病変、大動脈本幹病変を持たない症例では88%が治療反応不良であることも明らかとなった（詳細は杉原毅彦先生の報告書参照）。TAKでは新規発症あるいは再燃し新たに免疫抑制療法強化が必要であった185例を登録し、除外患者以外で発症年齢が明らかな新規発症TAK患者129例を解析対象とした解析結果について、現在論文投稿準備中であ

る（詳細は内田治仁先生の報告書参照）。

③臨床個人調査票解析：TAKでは、罹病期間別が長くなるにつれて、脳・心・眼・腎合併症の頻度が増え、介護度が悪化することが分かった。男女別の解析で、女性の発症年齢が若く、女性でAR合併率が高く（ $p=0.032$ ）、男性で腎障害合併率が高く（ $p=0.021$ ）、女性で介護度が高い（ $p=0.006$ ）ことが分かった。女性患者の就職率は日本の一般女性より有意に低いが、男性患者の就職率は一般男性との差が見られなかった（詳細は吉藤元先生の報告書参照）。バージャー病では横断的な患者構成の結果、年齢分布は60歳代が最多（罹患期間中央値20年）で患者の8%が喫煙継続中だった。更新患者では初診時と比べ諸症状は軽減していたが、肢趾の切断手術が17%で行われていた。切断の半数以上が発症から3年以内に行われていた。切断者の就労割合は、非切断者よりも低かった。若年患者でも糖尿病や高血圧などの合併症を有していた（詳細は渡部芳子先生の報告書参照）。

④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究：大型血管炎臨床分科会内で調査項目を確定し、研究計画書とCRFを作製した。基幹施設の国立循環器病研究センター研究倫理審査委員会に申請し、2021年4月28日承認され、続いて当分科会・研究者施設でも倫理申請を進め、現在6施設で承認されている。また、REDCapを用いたCRF記入・報告システムの構築を完了し、2021年9月から本格的に運用を開始して、現在まで合計16例が登録されている。今後、他の分科会所属で大型血管炎の診療をされる分担者・協力者に依頼させて頂き、班全体の研究施設で倫理申請を進めて頂く予定である。

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：一次調査および二次調査を終了して、現在は論文投稿準備中である。18才未満発症の若年発症例の特徴については、18才以上の成人発症例と比較検討を行って、下記の内容を2021年9月の the 27th Paediatric Rheumatology European

Society (PREs)にて発表した。若年発症例は成人発症例に比べて男性の比率がやや高く (1:5.6 vs. 1:7.3)、総頸動脈から内頸動脈、腹部下行大動脈、腎動脈、腹腔動脈、上腸間膜動脈の血管病変の割合が高かった。急性期治療は、若年発症例の39.2%にメチルプレドニゾロンパルス療法が適用され、成人発症例における4.8%に比べて有意に高かった。免疫抑制剤や生物学的製剤も若年発症例では、それぞれ64.3%、40.0%と成人発症例に比較して高率に適用され、特にtocilizumabは若年発症例全体の31.7%、生物学的製剤が選択された若年発症例の79.4%で選択された。外科的手術は若年発症例の19.9%で実施され、合併症は若年発症例の57.8%に認め、大動脈弁閉鎖不全症36.9%、潰瘍性大腸炎7.5%、脳卒中5.6%、虚血性心疾患5.4%など、疾患関連合併症が含まれた。若年発症例の93.7%が治療開始6カ月後に主治医による評価で寛解を達成し、その割合は成人発症の患者と同程度であったが、51.8%は寛解後の経過で再燃し、その割合は成人発症例の43.8%よりも有意に高かった。

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、2022.1.8集計で倫理委員会承認19施設から51症例、69妊娠の登録を得た。69妊娠のうち66妊娠(95.7%)で生産児が得られた。出産に至った49例66妊娠の病型分類はIIa型が最も多いことが示された。同49例のTAKの診断年齢は22才、同66妊娠の出産年齢は31才(出産年1969-2021、罹病期間9年(いずれも中央値)であった。妊娠前治療として、プレドニゾロン(PSL)51妊娠(77.3%、投与量中央値7.5mg(4-30mg)/日)、免疫抑制薬18妊娠(27.3%)、生物学的製剤12妊娠(18.1%)、降圧薬5妊娠(7.6%)が投与されていた。外科的治療は、6例7妊娠に施行されていた。妊娠後に免疫抑制剤が5妊娠、生物学的製剤が4妊娠で中止となった。妊娠経過中はPSL48妊娠(72.7%、投与量中央値8mg(4-30mg)/日)、免疫抑制薬13妊娠

(19.7%)、生物学的製剤9妊娠(13.6%)が投与された。妊娠経過中の合併症は20妊娠(30.3%)に認め、高血圧が最多であった。原疾患やその治療に関連するものとして、2妊娠で重症感染症、1妊娠で循環血漿量増加による動脈瘤拡大(出産後大動脈弓部置換術実施)を併発した。原疾患の再燃は妊娠経過中に4妊娠(6.1%)、出産後に8妊娠(12.1%)に認められた。1妊娠で鎖骨下動脈拡張術後の再狭窄を来した。出生児は13/66児(19.7%)が早産で、17/59児(28.8%)が低出生体重児であったが、1例を除き出生体重2,000g以上で出生後の重篤な異常はなく、43/52児(82.7%)が母乳栄養で哺育された。2022年6月の欧州リウマチ学会(EULAR)で発表し、論文化の予定である。(詳細は宮前多佳子先生の報告書参照)。

⑧大型血管炎の寛解基準と治療目標、治療目標達成に向けた治療戦略の策定：「AMED 難治性疾患実用化研究事業難治性血管炎診療のCQ解決のための多層的的研究」と合同研究で、日常診療で評価可能な寛解基準と治療目標の設定、治療目標達成に向けた治療戦略を確立するため、Delphi法での意見統一を3ラウンドと対面会議を3回行って暫定案を作成した。さらに患者会の代表メンバー3名を加えて対面会議を行い、寛解基準、治療目標、治療戦略に関して意見交換の後に、患者も含めた専門家によるメンバーでDelphi法による意見統一を行って最終案を決定し、論文が受理された(Sugihara T, et al. *Mod Rheumatol*. 2021 Nov 27: roab081. doi: 10.1093/mr/roab081. Online ahead of print.)

⑨高安動脈炎の診療実態に関する疫学研究：時間依存性Cox回帰分析を用いて血管イベントのリスク因子を検討する予定であったが、イベントの定義の妥当性やイベント件数の少なさから、煩雑な多変量解析を実施する意義は低いと考えて、治療内容、血管イベントの頻度を記述疫学的に調査する方向で考えている(班員外協力者：明治薬科大学 酒井良子先生)。

#### D. 考察

②大型血管炎を対象とするレジストリー研究（大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究）：後ろ向き研究で巨細胞性動脈炎に対する副腎皮質ステロイド療法の有効性・安全性の実態が明らかとなり、頭蓋部のみでなく頸部から下肢までの広範囲に血管炎が分布することが分かり、血管炎の病変分布が治療反応性と関連することが分かった。一方、本研究は後ろ向き研究であることによるリミテーションは存在し、今後の前向きコホート研究で大動脈病変の画像上の進行も含めた評価が必要と考えられる。

③臨床個人調査票解析：TAK 個票解析で女性の就職率の低さが目立った理由は、i) AR などの合併症の影響、ii) 女性の方で TAK 発症時期が早いいため就職前にダメージを受ける可能性、iii) 日本の文化的事情で専業主婦になりやすい可能性が考えられた。性差の特徴を考えると、女性では特に初回治療でなるべく強力な免疫抑制併用治療が望ましいと考えられた。バージャー病個票解析では、患者が高齢化して生命予後が悪くないこと、一方で禁煙が困難な患者がいることが分かった。また、罹患早期に肢趾切断手術が行われ、就労に影響している可能性も示唆された。

④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究：本研究で TAK および GCA 患者に対する観血的治療での周術期管理の実態、遠隔期の手術成績についての現状を把握することによって、術後成績や合併症に関連する因子が明らかになると期待される。

⑤全国医療機関での大型血管炎に関するアンケート調査：本アンケート調査を通して、TAK と GCA の患者数、臨床的特徴が明らかとなった。また、18 才未満発症の若年発症例と 18 才以上の成人発症例の比較から、若年発症例では生物学的製剤を含む積極的な免疫抑制療法にも関わらず、寛解達成後の再燃率が成人発症に比べて有意に高く、疾

患活動性がより高いことが示唆された。

⑧大型血管炎の寛解基準と治療目標、治療目標達成に向けた治療戦略の策定：大型血管炎の前向きコホートまたは難病プラットフォームの登録大型血管炎症例で、治療目標達成や治療アルゴリズムの実践について検討して明らかにする必要がある。

#### 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、わが国の大型血管炎とバージャー病の臨床像、診療・治療の実態を明らかにすることで、患者 QOL の向上に貢献していく。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表 (\*corresponding author)

• **Sugihara T\***, Nakaoka Y, Uchida HA, Yoshifuji H, Maejima Y, Watanabe Y, Amiya E, Tanemoto K, Miyata T, Umezawa N, Manabe Y, Ishizaki J, Shirai T, Nagafuchi H, Hasegawa H, Miyamae T, Niuro H, Ito S, Ishii T, Isobe M, Harigai M. Establishing clinical remission criteria and the framework of a treat-to-target algorithm for Takayasu arteritis: Results of a Delphi Exercise carried out by an expert panel of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis. *Mod Rheumatol*. 2021 Nov 27:roab081. doi: 10.1093/mr/roab081.

• **Nakaoka Y\***, Yanagawa M, Hata A, Yamashita K, Okada N, Yamakido S, Hayashi H, Jayne D. Vascular imaging of patients with refractory Takayasu arteritis treated with tocilizumab: post hoc analysis of a randomized controlled

trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Sep 16: keab684.

•Kushimoto K, Ayano M, Nishimura K, Nakano M, Kimoto Y, Mitoma H, Ono N, Arinobu Y, Akashi K, Horiuchi T, **Niuro H\***. HLA-B52 allele in giant cell arteritis may indicate diffuse large-vessel vasculitis formation: a retrospective study. *Arthritis Res Ther* 2021 Sept 13; 23(1):238.

• Kadoba K, Watanabe R, Iwasaki T, Nakajima T, Kitagori K, Akizuki S, Murakami K, Nakashima R, Hashimoto M, Tanaka M, Ohmura K, Morinobu A, Terao C, **Yoshifuji H\***. A susceptibility locus in the IL12B but not LILRA3 region is associated with vascular damage in Takayasu arteritis. *Sci Rep*. 2021 Jul 1;11(1):13667.

•Mukoyama H, Shirakashi M, Tanaka N, Iwasaki T, Nakajima T, Onizawa H, Tsuji H, Kitagori K, Akizuki S, Nakashima R, Murakami K, Tanaka M, Morinobu A, **Yoshifuji H\***. The clinical features of pulmonary artery involvement in Takayasu arteritis and its relationship with ischemic heart diseases and infection. *Arthritis Res Ther*. 2021 Dec 3;23(1):293.

• Isobe M, **Maejima Y**, Saji M, Tateishi U. Evaluation of tocilizumab for intractable Takayasu arteritis and 18F-fluorodeoxyglucose-PET for detecting inflammation under tocilizumab treatment. *J Cardiol*. 77(5): 539–544, 2021.

•Tamura N, **Maejima Y\***, Shiheido-Watanabe Y, Nakagama S, Isobe M, Sasano T. Plasma apolipoprotein C-2 elevation is associated with Takayasu arteritis. *Sci Rep*. 11(1):18958, 2021.

•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 Jul 15;60(14):2333–2336.

• Kanamori K, Ogura M, Ishikura K, Ishiguro A, **Ito S**. Tocilizumab for Juvenile Takayasu Arteritis Complicated with Acute Heart Failure at Onset.

*Mod Rheumatol Case Rep*. 2021 Dec 14:rxab036.

• Nozawa H, Ogura M, Miyasaka M, Suzuki H, Ishikura K, Ishiguro A, **Ito S**. Ultrasonography as a Diagnostic Support Tool for Childhood Takayasu Arteritis Referred to as Fever of Unknown Origin: Case Series and Literature Review. *JMA J*. 2021, 4(4):358–366.

• **Ito S**, Fukuda S, Kobayashi T. Epigenetic insights into the pathogenesis of Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 2022 Jan 19. doi: 10.1038/s41390-021-01925-5.

• Fukuda S, Tanaka S, Kawakami C, Kobayashi T, **Ito S**. \*Exposures associated with the onset of Kawasaki disease in infancy from the Japan Environment and Children's Study. Japan Environment and Children's Study (JECS) Group. *Sci Rep*. 2021, 11(1):13309. doi: 10.1038/s41598-021-92669-z.

• Pu Z, **Shimizu Y\***, Tsuzuki K, Suzuki J, Hayashida R, Kondo K, Fujikawa Y, Unno K, Ohashi K, Takefuji M, Bando YK, Ouchi N, Calvert JW, Shibata R, Murohara T. Important Role of Concomitant Lymphangiogenesis for Reparative Angiogenesis in Hindlimb Ischemia.

*Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Jun;41(6):2006–2018.

• Kato T, Kato K, **Shimizu Y\***, Takefuji M, Murohara T. Treatment with adipose-derived regenerative cells enhances ischemia-induced angiogenesis via exosomal microRNA delivery in mice. *Nagoya J Med Sci*. 2021Aug;83(3):465–476.

• Tsuzuki K, **Shimizu Y\***, Suzuki J, Pu Z, Yamaguchi S, Fujikawa Y, Kato K, Ohashi K,

Takefuji M, Bando YK, Ouchi N, Calvert JW, Shibata R, Murohara T. Adverse Effect of Circadian Rhythm Disorder on Reparative Angiogenesis in Hind Limb Ischemia. *J Am Heart Assoc*. 2021 Aug 5: e020896.

・Yamamoto S, Deguchi J, Hashimoto T, Suhara M, Sato O. Relationship between the Controlling Nutritional Status Score and Infrainguinal Bypass Surgery Outcomes in Patients with Chronic Limb-threatening Ischemia. *Ann Vasc Dis*. 2021 Dec 25;14(4):334-340.

・中岡良和. 大型血管炎による心血管系の臓器障害. 診断と治療. 109(10), 45-49, 2021

・内田治仁. 血管炎症候群のすべて、2. 大型血管炎 2-1. 高安動脈炎 疫学・症状・診断基準、臨床放射線 66 巻 10 号、2021、P1001-1006

・内田治仁. 各種血管炎の診断・鑑別診断と治療、高安動脈炎、『診断と治療』 血管炎の診断と治療：エッセンスと今後の展望、診断と治療社、第 109 巻第 10 号、2021、p1385-1391

・杉原 毅彦. 日本における巨細胞性動脈炎の臨床像  
リウマチ科 65(5) 578-583, 2021

・杉原 毅彦 巨細胞性動脈炎に tocilizumab が保険適用となって、ステロイドの使い方は変わるか？  
リウマチ科 65(6), 649-654, 2021

・杉原 毅彦. 大型血管炎 巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎) 治療・予後 臨床放射線 66(10), 1071-1077, 2021

・渡部芳子. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(班長:東信良), 『末梢動脈疾患ガイドライン(日本循環器学会/日本血管外科学会合同ガイドライン)(2022 年改訂版)』(掲載:日本循環器学会 HP)  
[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022\\_Azuma.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022_Azuma.pdf)

・前嶋康浩. 高安動脈炎(大動脈炎症候群): 病因・

病態. 臨床放射線. 66(10):995-1000, 2021.

・前嶋康浩. 血管炎の分類と診療のポイント: 血管炎とは? : その分類と診療のアウトライン. 診断と治療. 109(10):1332-1338, 2021.

・前嶋康浩. 免疫異常を基盤とした循環器疾患の患者の妊娠・出産について. 心臓. 54(2):148-153, 2021.

・長谷川均, 石崎 淳. 血管炎症候群のすべて 巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎) 疫学・病態・症状・診断基準. 臨床放射線. 66(10), 1045-1052, 2021.

・伊藤秀一. 急速進行性腎炎症候群-Up date 小児の急速進行性糸球体腎炎 ANCA 関連血管炎を中心に. 腎と透析. 91(3), p361-366, 2021

## 2. 学会発表

・Nakaoka Y. Vascular Imaging in Patients with Refractory Takayasu Arteritis Treated with Tocilizumab: Analysis From A Randomized Controlled Trial. EULAR 2021. June 2-5, 2021.

・Nakaoka Y. Role of IL-6 Inhibitors in Large Vessel Vasculitis. MID-Year e-RHECON. October 2021.

・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. EULAR 2021 June 2-5, 2021.

・Yoshiufji H. Genetic and immunological mechanisms of large vessel vasculitis, アジア太平洋リウマチ学会(京都), 2021年8月31日

・Ishizaki J. Novel biomarkers of disease activity in ANCA-associated vasculitis. Vasculitis special interest group symposium. 23<sup>rd</sup> Asia-Pacific League of Associations for

Rheumatology Congress. 31<sup>st</sup> August, 2021 (Web)

・**Ito S.**, Shimizu H, Fukuda S, Sasaki K, Sakuma H, Kamiyama Y, Kobayashi T. Impact of SARS-CoV-2 pandemic on the incidence of Kawasaki disease and epidemic infections The 13th International Kawasaki Disease Symposium. 2021年10月 (Web)

・**Miyamae T.**, Konda N, Saeki K, Ito S, Iwata N, Nakano N, Nakamura Y, Nakaoka Y, Harigai M. Nationwide clinical epidemiological study of Takayasu Arteritis in Japan 2017. The 27th European Paediatric Rheumatology Congress (PReS), Sep. 2021(web)

**Miyamae T.** Translating IL-6 biology into effective treatments in Pediatric Rheumatology in Japan. The 23rd Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress. Aug. 2021(web)

・**Nakaoka Y.** Vascular imaging analysis of the patients with refractory Takayasu arteritis treated with tocilizumab in the TAKT trial. 第86回日本循環器学会学術集会. 2022年3月11日

・**Uchida HA.** Characteristics and Treatment Outcomes of Takayasu Arteritis in Japan; from nationwide cohort studies. 第86回日本循環器学会学術集会. 2022年3月11日

・**Maejima Y.**, Tamura N, Sasano T. Missense Polymorphism in the Mlx Gene is Associated with the Pathogenesis of Takayasu Arteritis by Enhancing Brown Adipose Tissue-Mediated Inflammatory Response in Mice. 第86回日本循環器学会学術集会. 2022年3月11日

・**内田治仁**, 中岡良和, 吉藤 元, 杉原毅彦, 渡部芳子, 前嶋康浩, 網谷英介, 小西正則, 小松田敦, 難波大夫, 駒形嘉紀, 岡崎貴裕, 田中良哉, 渥美達也, 竹内 勤, 針谷正祥, 種本和雄, 有村義宏, 磯部光章, JPVAS. 高安動脈炎の治療の現状について—

日本全国後ろ向き観察研究より. JPVAS. 高安動脈炎の治療の現状について—日本全国後ろ向き観察研究より. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会 (2021.4.26-28; オンデマンド)

・**中岡良和.** 大型血管炎の診断・治療の Up-to-date. (教育講演) 第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 2021年11月13日 (東京・京王プラザホテル)

・久志本 和郎, 綾野 雅宏, 西村 啓佑, 中野 未来, 木本 泰孝, 三苫 弘喜, 小野 伸之, 有信 洋二郎, 赤司 浩一, 堀内 孝彦, **新納 宏昭.** PET-CT 及び臨床所見に基づいた高齢発症 Large vessel vasculitis (LVV) の検討. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会 2021年4月

・**渡部芳子,** 種本和雄 日本の Buerger 病に関する疫学調査. 第49回日本血管外科学会学術総会 Web 2021年5月

・**渡部芳子,** 種本和雄 バージェー病の長期的な病状に関する解析 第62回日本脈管学会学術総会 2021年10月15日 (札幌)

・**前嶋康浩.** 高安動脈炎の診療における PET-CT の役割. (招待講演) 日本核医学会 PET 核医学分科会 PET サマーセミナー 2021 下呂. 2021年8月29日

・**伊藤秀一.** 血管炎診療の進歩 川崎病 故川崎富作先生の業績と未来への展望. 第65回日本リウマチ学会総会 シンポジウム. 2021年4月 (Web)

・**伊藤秀一,** 福田清香, 村瀬絢子, 伊藤育容, 神山裕, 伊藤 淳, 咲間裕之, 小林 徹. SARS-CoV-2 パンデミックが川崎病および流行性感染症の発症率に与える影響. 第41回日本川崎病学会総会・学術集会. 2021年10月 (Web)

・福田清香, **伊藤秀一.** 川崎病との鑑別を要した MIS-C の一日本人男児例. 第41回日本川崎病学会総会・学術集会. 2021年10月 (Web)

・**伊藤秀一.** 小児血管炎治療における生物学的製剤・分子標的薬の役割. 第41回日本川崎病学会総会・学術集会. 2021年10月 (Web)

- ・**根田直子**. 大型血管炎の全国疫学調査 (シンポジウム) 第 30 回日本小児リウマチ学会学術集会. 2021 年 10 月 17 日 (渋谷ソラスタコンファレンス)
- ・**清水優樹**, 室原豊明. シンポジウム 血管新生・血管再生研究の新展開 第 53 回日本動脈硬化学会総会学術集会シンポジウム 2021 年 10 月 24 日 (京都)
- ・**橋本拓弥**ほか. 血流解析の最前線 核医学イメージングを用いた CLTI のための血流代謝評価の試み. 第 62 回日本脈管学会総会. 2021 年 10 月 (Web)
- ・**宮前多佳子**. 厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班 (針谷正祥班長)・日本川崎病学会合同企画『小児の血管炎：日常診療から難治例まで』小児高安動脈炎の最新知見. 第 41 回川崎病学会総会学術総会. 2021 年 11 月. 東京
- ・**真鍋侑資**. 大型血管炎における腸内細菌叢解析の解析. 第 7 回血管生物若手研究会. 2022 年 3 月 5 日 (WEB)

#### H. 知的財産権の出願・登録

出願番号：特願 2022-040046、出願国：日本、発明者：**中岡良和**、石橋知彦、**真鍋侑資**、発明名称：大型血管炎の検査方法、及び大型血管炎の改善剤、出願人：国立研究開発法人国立循環器病研究センター、出願日：2022 年 3 月 15 日



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

バージャー病臨個票解析に関する研究

研究分担者 渡部芳子 川崎医科大学 医学部 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によってエビデンスを集積し、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。全例について性、年齢、発症年齢、喫煙歴、現在の喫煙状況、臨床症状、重症度、趾肢の切断歴、社会生活、合併症のデータを集計した。社会生活と合併症に関しては、年齢を10歳ごとに層別化して解析した。各項目における総計を求めるとともに、可能な項目については新規登録者と更新登録者のデータの比較を行った。更新登録者に関しては、臨床症状と重症度について初診時と2013年度との比較を行った。重症度と趾肢の切断歴に関しては、喫煙歴がある患者と無い患者との比較も行った。社会生活に関しては、趾肢の切断歴がある患者と無い患者との比較も行った。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)

本研究班が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】

横断的な患者構成と病状を解析中である。2013年度の医療受給者証保持者数は6,979人であった。そのうち臨床調査個人票のデータが得られたのは3,220人分であった。うち新規受給者は80人(2.5%)、更新患者は3,140人だった。2013年度の新規受給者(男性69人[新規のうち86%]、年齢46.5 [37.25-57.75]歳、推定発症年齢45 [36.25-56.5])と受給更新者(男性2,751人[更新のうち88%]、年齢65 [56-73]歳、推定発症年齢43 [35-50])との間に、男女比、推定発症年齢の分布に差はなかった。全患者の年齢分布は60歳代が最も多く(罹患期間中央値20年)、最小年齢は14歳、最高年齢は96歳で、80歳以上の患者が306人(9.5%)を占めた。明らかな喫煙歴を有した割合は2,715人(84%)だった。彼らにおける現在の喫煙状況は、新規受給者73人のうちでは喫煙継続が25人(34%)、やめたが32人(44%)であった。更新者2,642人のうちではやめた割合が増えていたが(2,112人、80%)、200人(8%)で継続していた。

初診時の臨床症状は、全体で冷感、しびれ感、レイノー症状は93%、間歇性跛行は66%、趾の安静時疼痛は66%、潰瘍は40%、壊死は22%、静脈炎は17%の患者が有していた。新規患者では更新患者と比べ、間歇性跛行を有した割合が少なく、安静時疼痛の割合が多く、潰瘍と壊死の頻度は差がなかった。更新患者では、最終更新時にはいずれの症状も初診時よりも保有率が低かったが、四肢の冷感、しびれ、レイノー現象は83%の患者で、間歇性跛行は50%の患者で残存していた。

初回登録時の重症度の分布は全体で1度14%、2度31%、3度21%、4度13%、5度16%(無記載4%)で、3度以上が約半数を占めた。更新者における最近6ヶ月以内の重症度は、87%の患者が2度以下になっていた。

肢切断が546例(17%)で認められ、新規受給者のうち4例(5%)(minor切断3例、不明1例)、更新患者のうち542例(17%)(major切断186例、minor切断283例、不明73例)であった。切断に至った患者は初診時に潰瘍があった患者1,272人のうち372人(29%)、初診時に壊死があった患者709人のうち298人(42%)、初診時に潰瘍も壊死もなかった1,917人のうち164人(9%:major65, minor78, 不明21)であった。

発症から切断を経験するまでの年数は、切断経験者546人中の325人でデータが得られた。半数以上の切断が発症から3年以内に行われ、最長は48年であった。この325人中には初診時に潰瘍も壊死もなかった93人が含まれていた。

喫煙歴の有無で病状を比較すると、喫煙歴がある患者の方が初回登録時に重症度が重かった( $p = 0.0004$ )。また、喫煙歴を有する患者は有しない患者に比べ、切断を経験した割合が高かった(18% vs 13%,  $p = 0.04$ )。

年齢層ごとにみた社会生活については、20~59歳の15%近くが就労・就学以外(家事労働、在宅療養、入院、入所など)の状態であった。切断ありの患者では、切断なしの患者よりも就労割合が低かった(38% vs 53%)。30~59歳の年齢層での就労割合は、切断ありでは61~73%、切断なしでは81~87%であった。

年齢層ごとにみた合併症については、20歳代で糖尿病の罹患率がみられた。併存症の保有率は高年齢であるほど多かった。

#### 【診断基準と重症度分類】

バージャー病の診断基準ならびに重症度分類の修正希望について、関連学会に承認を依頼し、厚

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

#### D. 考察

臨床調査個人票の解析からは、日本ではバージャー病患者は新たな患者が少なく、過去からの患者が多くを占め高齢化していた。生命予後が悪くないことや、禁煙が困難な患者があることを裏付けたデータであった。新規登録者と更新登録者で、初回登録時の患者特性と病状に大きな差はなく、2013年まで均質な診断が行われていたと推定された。

バージャー病自体は四肢以外の臓器を障害することはなく、生命予後は良好とされる。しかし、喫煙関連疾患が生命を縮めるリスクは高い可能性がある。加えて、発症から数十年を経過後に切断を経験した患者は、閉塞性動脈硬化症の合併が強く考えられる。バージャー病は将来の閉塞性動脈硬化症の発生リスクも高い集団でありえる。動脈硬化関連の合併症が若年層から見られたこと、更新者の殆どで虚血症状が持続していたことから、禁煙指導と注意深い疾患管理が必要と考えられた。同時に、動脈硬化関連の合併症が若年層から見られることは、これらを除外基準含めるバージャー病診断が、近年の生活習慣に伴う疾病構造の変化に対応できないという問題を提起した。

喫煙は最大の病状増悪因子とされ、喫煙の継続によって切断に至る割合が多いことや、血行再建術の成績が不良であることが報告されている。この研究で、喫煙歴のある患者のほうが初回登録時の重症度が重かったこと、及び長期的に切断を経験する割合が高かった結果は、喫煙が病態に悪影響を与える従来の見解と相違なかった。更新者では、禁煙した患者が増え、静脈炎、潰瘍、安静時痛を有する患者が減った。ただし、喫煙患者が

いつ禁煙したのかの情報は無かったため、初診以降の喫煙状況と病状経過との因果関係は評価できなかった。

更新者の87%の患者は内科療法で病態が安定していた。しかし、殆どの患者で冷感、しびれ感、レイノー症状がみられた。17%もの患者が何らかの指趾や四肢の切断を経験し、初診時に潰瘍や壊死がない患者も含まれた。しかも、切断の半数は発症から3年以内に行われていた。このことは、新規患者で重症度が重かったこととともに、バージャー病では虚血が発病初期に急激に進行する事実をよく反映していた。つまり、多くの患者が就労年齢に重度の症状に苦しむことを表していた。また、罹患早期に肢趾の切断手術が行われ、若年での就労状況に影響している可能性が示唆された。

また、発症時の症状に関して、新規登録者で間歇性跛行の割合が更新者より少なかった理由は、すでに安静時痛や潰瘍へと病状が進行していた患者が多かったためと推測でき、近年の患者は歩行負荷が少ないなど、間歇性跛行を自覚しにくい生活習慣が、発見を遅らせたかもしれない。バージャー病は稀少疾患ではあるが、早期発見のためには疾患の存在と特徴について一般に広く発信することが重要である。また、完璧な予防法は未確立だが、喫煙などのリスクについて啓発し、一時予防にも努めるべきである。

#### 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

・循環器病の診断と治療に関するガイドライン(班

長:東信良),『末梢動脈疾患ガイドライン(日本循環器学会/日本血管外科学会合同ガイドライン)(2022年改訂版)』(掲載:日本循環器学会ホームページ公開のみ)

[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022\\_Azuma.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022_Azuma.pdf)

## 2. 学会発表

・渡部芳子, 種本和雄 日本の Buerger 病に関する疫学調査. 第 49 回日本血管外科学会学術総会 Web 開催 2021 年 5 月

・渡部芳子, 種本和雄 バージェー病の長期的な病状に関する解析 第 62 回日本脈管学会学術総会 2021 年 10 月 15 日(札幌)

## 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

個人調査票を用いた高安動脈炎に関する研究

研究分担者 吉藤 元 京都大学大学院医学研究科 臨床免疫学 講師

研究要旨 目的：高安動脈炎（TAK）では大型血管がダメージを受け、患者の身体運動や生活の質（QOL）が制限されていく。罹病期間別（および男女別）での TAK 患者の治療とケアの計画を立てることを目的とし、大規模な患者データを用いてダメージと QOL を解析した。2013 年度の日本の特定疾患個人調査票（n = 2013）を用いて、TAK 患者のダメージ、介護度、そして、社会的状況を解析した。結果、罹病期間が長いほど、脳・心臓・眼・腎におけるダメージの頻度が高く、介護度が不良であった。女性患者において、発症年齢がより若い傾向にあり（ $P = 0.062$ ）、大動脈弁逆流（AR）の合併率がより高く（ $P = 0.032$ ）、そして、介護度が不良であった（ $P = 0.006$ ）。女性患者の雇用率は日本の一般女性のそれより有意に低かった。対照的に、男性患者と一般男性の間で雇用率は異ならなかった。女性 TAK 患者において発症早期からの協力的な治療と就職支援が必要である。

A. 研究目的

高安動脈炎（TAK）は若い女性に多く起こる稀少疾患である。これまでに罹病期間と諸臓器のダメージとの関連が報告されてきたが、罹病期間で層別化してダメージや QOL を検討した報告はなかった。また、これまで TAK 患者の QOL が一般人に比べて不良であるという報告はあったが、男性患者の例数が少ないため、男性患者と女性患者の QOL の違いを検討した報告はなかった。

我々は、罹病期間別（および男女別）での TAK 患者の治療とケアの計画を立てることを目的とし、疫学調査を行った。以前、本研究班で、特定疾患個人調査票 10 年分の新規登録患者（n = 1372）のデータを調べ、患者の臨床フェノタイプについて報告した（Watanabe, Circulation, 2015）。今回、ある 1 年分の特定疾患個人調査票（n = 2013）の新規および継続登録患者のデータを用いて、TAK 患者のダメージと QOL を罹患別（および男女別）に解析した。

B. 研究方法

日本の厚労省から、2013 年度の特定疾患個人調査票における TAK 患者 2795 人（新規登録患者 211 人、継続登録患者 2584 人）のデータを入手した。データは日本の 47 県中 30 県から回収されていた。これらの患者たちは、2008 年に厚労省難治性血管炎研究班で作成した診断基準を満たす。

継続登録 TAK 患者は、罹病期間に応じて、早期患者（<5 年）、晚期患者（5-20 年）、超晚期患者（>20 年）の 3 群に分けられて解析された。一部の検討においては、継続登録 TAK 患者は、罹病期間 5 年毎に細かく分けられて解析された。2013 年の日本一般人口と世代別（かつ男女別）の雇用率のデータは政府統計ホームページ（e-Stat）からダウンロードした。

2×2 行列で表現されるデータはカイ二乗検定で検定された。2 群のデータ比較では Student t 検定を行った。

(倫理面への配慮)

すべての成人患者（および小児患者の保護者）は特定疾患の申請時にデータの研究使用について文書で同意している。さらに、これらのデータを使用した解析について京都大学医学部・医学研究科・医の倫理委員会の承認を得た（R1990）。

## C. 研究結果

### (1) データクリーニング

個人調査票の TAK 患者のデータ（ $n = 2795$ ）を選抜した。データの欠失や不一致がある症例を除外した。新規登録患者の中に罹病期間が長い症例があり、登録継続が途切れて再度登録した患者と考えられたため除外した。新規（および継続）登録患者の中に発症年齢が 60 歳を超える症例が含まれていた。今回は若年から発症し、臨床悔過を経た TAK 患者の QOL の研究を目的としているため、発症年齢が 60 歳を超える症例は除外した。結果的に、2013 人（新規登録患者 76 人，継続登録患者 1937 人）を選抜した。継続登録患者は、早期患者（ $n = 273$ ），晚期患者（ $n = 766$ ），超晚期患者（ $n = 898$ ）の 3 群に分けられた。

### (2) 患者の基本プロフィール

男女比は約 9:1，調査時年齢は  $51.7 \pm 16.9$  歳（平均  $\pm$  S.D.）（6- 94 歳），発症年齢は  $31.4 \pm 13.3$  歳（0- 60 歳），罹病期間は  $20.3 \pm 13.3$  年（0- 70 年）であった。女性患者の発症年齢のピークは 20 代にあり，一方，男性患者の発症年齢は各世代に平均化されており，これらの結果は前回調査（Watanabe, Circulation, 2015）の結果と一致した。女性患者の発症年齢（ $31.2 \pm 13.1$  歳）（0- 60 歳）は男性患者の発症年齢（ $33.1 \pm 14.9$  歳）（0- 60 歳）よりも若い傾向にあった（ $P = 0.062$ ）。女性患者の調査時年齢（ $52.2 \pm 16.9$  歳）（10- 94 歳）は男性患者の調査時年齢（ $47.2 \pm 16.3$  歳）（6- 78 歳）よりも有意に高齢であった（ $P < 0.001$ ）。ゆえに，女性患者の罹病期間（ $21.0 \pm$

13.4 年）（0- 70 年）は男性患者の罹病期間（ $14.1 \pm 10.7$  年）（0- 48 年）よりも有意に長かった（ $P < 0.001$ ）。

血管病変の分布パターンをグループ化した沼野分類では，Types I（16%），IIa（21%），IIb（21%），V（27%）が多かった。罹病期間別の症状と検査所見を解析した結果，各血管症状の頻度（および画像検査による動脈狭窄および拡張所見の頻度）は罹病期間の長さに応じて，高くなる傾向を示した。一方，全身症状（熱と全身倦怠感）の頻度は，罹病期間が長いほど低かった。

### (3) 治療

患者の治療状況を調べた。新規登録患者の約 90%で糖質コルチコイド（GC）が使われており，平均プレドニゾロン  $34.6 \text{ mg/day}$  が投与されていた。GC 維持投与量は，晚期患者（5-20 年）で平均  $7.8 \text{ mg/day}$  と比較的多かった。免疫抑制薬使用率は，新規患者では 15.7%とむしろ低かったが，早期（<5 年）の継続登録患者では 43.8%だった。これらの治療によって概ね ESR と CRP は制御されていた。

罹病期間が長いほど，手術を受けた人の割合が高かった。手術の有無の記載があった 1868 例のうち 244 例（13.1%）の患者が手術を受けていた。179 例で手術術式が記載されており，それらは，心臓手術（38.5%），大動脈の手術（34.1%），末梢動脈手術（24.6%），その他（2.8%）に分けられた。

### (4) ダメージと介護度

AR の頻度は，新規登録患者で約 20%だが，罹病期間が長い患者で 50%近くだった。脳虚血と視力障害と大動脈瘤の頻度は，新規登録患者で約 10%だが，罹病期間が長い患者で約 15%だった。失明，虚血性心疾患，腎機能低下の頻度は，罹病期間が長いほど高かった。介護度の解析において，罹病期間に応じて「身体制限なし」（Level 1）の頻度が低くなる一方，「身体制限あり，介護なし」（Level 2）と「部分的介護あり」（Level 3）の頻度が高く

なっていた。罹病期間 5 年毎に分けた解析でも、罹病期間に応じて、心血管ダメージの頻度が高くなり、Levels 2 と 3 の頻度が高くなっていた。

TAK を有する男性患者と女性患者の間で、ダメージの頻度と介護度を比較した。女性患者 (37.9%) において男性患者 (29.8%) よりも有意に AR の頻度が高かった ( $P=0.032$ )。男性患者 (18.8%) において女性患者 (12.3%) よりも有意に腎動脈狭窄症の頻度が高かった ( $P=0.021$ )。女性患者 (5.9%) において男性患者 (1.1%) よりも有意に Level 3 の頻度が高かった ( $P=0.006$ )。

#### (5) 社会状況

社会状況を罹病期間 5 年毎に分けて解析した。新規登録患者の約 20% が入院中であった。罹病期間が長いほど在宅療養中を行っている患者の割合が増加した。衝撃的なことに、すべての区間で就職者の割合は 50% 未満であり、一方、専業主婦 (主夫) の割合が多かった。

TAK を有する男性患者と女性患者で社会状況を比較したところ、男性患者の方が女性患者よりも雇用率が高く、一方、女性患者では専業主婦 (主夫) の割合が高かった。次に、TAK を有する男性 (女性) 患者における雇用率を日本の一般男性 (女性) における雇用率と比較した。ほぼすべての世代において、女性患者の雇用率が一般人口女性に比べて有意に低かった。対照的に、男性患者と一般人口男性との間に雇用率の差はなかった。

#### D. 考察

本研究において、多数の患者データを用いて、罹病期間で層別化して、ダメージや身体制限の頻度が罹病期間に応じて高くなることを発見した。過去の報告では、合併症 (冠動脈病変、心合併症、網膜症) を伴う患者において、それらを伴わない患者においてよりも、有意に罹病期間が長いということは示されてきた。また、罹病期間が一定期間より長いことが、合併症 (腎機能低下、動脈瘤、

肺動脈病変) の有意なリスク因子であることは示されてきた。さらに、罹病期間とダメージ

(Takayasu Arteritis Damage Score) が有意に関連するという報告があった。本研究において、罹病期間別にダメージの頻度を解析したところ、新規登録患者における合併症頻度の方が、早期 (<5 年) の継続登録患者の合併症頻度よりも逆説的に高かった。その理由は、新規登録患者は入院中であること多く、それなりの問題を有しており、一方、早期 (<5 年) の継続登録患者においては治療によって初期のダメージがある程度改善していたためであろうと考えられた。

本研究において、罹病期間が長いほど TAK 患者におけるダメージの率と介護度が高い患者の率が高かった。Yilmaz らは、TAK 患者において日常生活困難度の指標である Health Assessment Questionnaire (HAQ) score (およびメンタル状態の指標である Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)-Anxiety) が健常者よりも有意に高値 (不良) であることを報告した。Luna-Vargas らは、ダメージ (Vasculitis Damage Index) と HAQ の相関、および、罹病期間と倦怠感スコアの相関を報告した。Erdal らは、TAK 患者における Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) を検討し、WPAI が疾患活動性 (Indian Takayasu Activity Score 2010) (および HADS-Depression) と有意に相関することを報告した。これらを合わせると、TAK 患者で罹病期間が長くなるとダメージが蓄積し、身体運動が損なわれ、仕事における活動が制限されると考えられる。

前回調査と同様に、本研究において、女性患者で AR が多く、一方、男性患者で腎動脈狭窄症が多かった。過去の報告において、女性患者で胸部大動脈病変、大動脈弓部分枝病変が多く、男性患者で腹部大動脈、腎動脈、下肢病変が多いことが指摘されてきた。以上を合わせて、女性患者では横隔膜上、男性患者では横隔膜下な血管病変の進展を注意深く観察する必要がある。

QOL の指標である Short Form (SF)-36 は、TAK 患者で健常者よりも有意に低値 (不良) であることが報告されてきたが、男性患者と女性患者の間での QOL 比較はこれまでされていなかった。その理由は、男性症例数が少なかったためである。本研究において、女性患者で男性患者よりも介護度が有意に不良であることが判明した。女性患者の雇用率が一般人口女性よりも有意に低かった理由を以下に 3 点挙げたい。1) 女性患者で頻度が高かった AR などの合併症により、身体運動が悪化し、低雇用率につながった可能性がある。2) 女性患者の方が発症年齢が若年である傾向であった。その好発年齢は学校から雇用に移行する年齢に相当するため、低雇用率につながった可能性がある。この問題への対策としては、女性患者で特に発症早期から積極的に治療することと、女性患者の就職の支援をすることが挙げられる。

本研究において、GC の初期投与量や、免疫抑制薬の併用率は、欧州のガイドラインの内容と比べると低い。2013 年に日本で使われていたガイドライン 2008 年版では、初期 PSL 投与量が 20-30 mg/day と少なく、また、初期治療に対して効果不十分の場合のみ免疫抑制薬を使うことが推奨されていたため、主治医たちはそれに従ったようだ (2017 年版で初期 PSL 投与量 0.5-1.0 mg/kg/day に改訂された)。近年の欧米のガイドラインでは、初期治療から免疫抑制薬を併用することを推奨している。また、TNF 阻害薬やトシリズマブなどの生物学的製剤 (bDMARDs) によりダメージや SF-36 が改善したという報告がなされている。今後、より強力な初期 GC 療法および免疫抑制薬の併用により、ダメージ進行の阻止につながる可能性があり、未来の疫学調査が望まれる。

本研究の limitation を列挙する。1) 特定疾患制度は主治医による個人調査票記載に依存する後ろ向き調査である。2) 本研究において罹病期間ごとに解析したが、それは同じ人間の時間経過ではない。言い換えれば、罹病期間の長い患者は過去

に発症した患者であり、過去においては診断も治療も不十分であり、そのためにダメージが強くなってしまった可能性がある。3) 特定疾患制度は、医療費補助のためのシステムであり、死亡すると登録が途切れて終了となる。したがって、特定疾患からは死亡率や死因に関する情報は得られない。4) この個人調査票には、HAQ, SF-36 などの身体運動度、QOL のスコア、免疫抑制薬の種類、そして、bDMARDs に関する情報が含まれていない。2013 年には、トシリズマブの保険適用が日本でまだ認可されておらず、bDMARDs の使用頻度は低かったと思われる。

## E. 結論

結論として、我々は、TAK 患者の特定疾患個人調査票を用いて、時間別、性別でダメージや介護度を比較した。女性患者において、介護度が有意に不良であり、雇用率が有意に低かった。女性患者においては、1) 発症早期からの協力的な治療、2) 職業訓練の支援が必要と考えられた。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

・Kadoba K, Watanabe R, Iwasaki T, Nakajima T, Kitagori K, Akizuki S, Murakami K, Nakashima R, Hashimoto M, Tanaka M, Ohmura K, Morinobu A, Terao C, **Yoshifuji H**. A susceptibility locus in the IL12B but not LILRA3 region is associated with vascular damage in Takayasu arteritis. *Sci Rep*. 2021 Jul 1;11(1):13667.

・Mukoyama H, Shirakashi M, Tanaka N, Iwasaki T, Nakajima T, Onizawa H, Tsuji H, Kitagori K, Akizuki S, Nakashima R, Murakami K, Tanaka M, Morinobu A, **Yoshifuji H**. The clinical features of pulmonary artery involvement in Takayasu



arteritis and its relationship with ischemic heart diseases and infection. *Arthritis Res Ther.* 2021 Dec 3;23(1):293. doi: 10.1186/s13075-021-02675-9.

## 2. 学会発表

・内田治仁、中岡良和、吉藤 元、杉原毅彦、渡部芳子、前嶋康浩、網谷英介、小西正則、小松田敦、難波大夫、駒形嘉紀、岡崎貴裕、田中良哉、渥美達也、竹内 勤、針谷正祥、種本和雄、有村義宏、磯部光章、JPVAS. 高安動脈炎の治療の現状について—日本全国後ろ向き観察研究より. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会 (2021. 4. 26-28;オンデマンド)

・ Yoshiuji H. Genetic and immunological mechanisms of large vessel vasculitis, アジア太平洋リウマチ学会 (京都), 2021年8月31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

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 聖マリアンナ医科大学 リウマチ膠原病アレルギー内科 准教授

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。令和2年度の報告で、その有効性、安全性を解析した結果を報告し、大動脈病変を合併するGCA(large-vessel GCA: LV-GCA)が治療反応性予測因子となることを示した。令和3年度はLV-GCAを罹患血管の分布により、Group 1: 大動脈病変なし、鎖骨下動脈病変ありのLV-GCA; Group 2: 大動脈病変ありのLV-GCA; Group 3: 大動脈病変なし、鎖骨下動脈病変なしLV-GCA、の3群にわけて治療反応性を比較したところ、Group 1よりGroup 2、Group 2よりGroup 3の治療反応性が不良であることが明らかになった。今回の解析結果から、LV-GCAの罹患血管分布を考慮して治療戦略を検討する必要性が示唆された。

A. 研究目的

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。令和2年度に、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。令和3年度は大動脈病変を合併するGCA(large-vessel GCA: LV-GCA)を罹患血管の分布により、Group 1: 大動脈病変なし、鎖骨下動脈病変ありのLV-GCA; Group 2: 大動脈

病変ありの LV-GCA ; Group 3: 大動脈病変なし、鎖骨下動脈病変なしの LV-GCA、の 3 群にわけて治療反応性を比較した。

#### (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

令和 2 年度の報告で、初発 GCA139 名の症状、徴候についての頻度を報告した。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。副腎皮質ステロイド (GC) 療法±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。97 名が 24 週で寛解達成していたが、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が、ダメージとして残存した。1 年後に 41 名の治療反応不良群が同定され、その関連因子をコックス比例ハザードモデルによる多変量解析で解析すると、LV-GCA が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。

令和 3 年度解析では、初発 119 名 GCA のうち初発 LV-GCA 68 名について解析をおこなった。Group 1 (大動脈病変なし、鎖骨下動脈病変ありの LV-GCA) が 9 名、Group 2 (大動脈病変ありの LV-GCA) が 49 名、Group 3 (大動脈病変なし、鎖骨下動脈病変なしの LV-GCA) が 10 名同定された。大動脈病変を伴う LV-GCA (Group 2) の平均年齢と頭蓋病変およびリウマチ性多発筋痛の患者の割

合は、他の 2 群に比べ低かったが、統計的に有意でなかった (表 1)。Group 2 では、49 例中 36 例が大動脈と大動脈分枝の両方に病変を有していた。ベースライン時の大動脈枝の狭窄病変は、Group 2、3 (それぞれ 18.4%、30.0%) よりも Group 1 (55.6%) で多く観察された (表 2)。低用量のコルチコステロイド (プレドニゾン換算  $\leq 5\text{mg}/\text{日}$ ) 達成までの平均期間は 3 群間で統計学的有意差はなかった。ベースライン時のメトトレキサート投与率は、Group 1, 2, 3 でそれぞれ 0%、24.5%、20%であった。生物学的製剤の投与はなかった。

コホート全体で、11 名の患者 (Group 2 で 8 名、Group 2 で 3 名) が 24 週目までに臨床的寛解を得ることができなかった。24 週目では、68 例中 48 例が臨床的寛解を達成した後に再発しなかったが、この時点で Group 1 の 1 例と Group 2 の 6 例が上肢の虚血症状に関連した後遺症を認めた。臨床的寛解達成後の再発は 24 名 (Group 1 で 1 名、Group 2 で 18 名、Group 3 で 5 名) であった。画像診断で検出された大血管病変の進行は、Group 2 の 9 例 (18.4%)、Group 3 の 2 例 (20.0%) で報告された。

2 年間の治療成績不良のイベントの累積発現頻度は、Kaplan-Meier 解析で、Group 1 で 11.1%、Group 2 で 55.3%、Group 3 で 88.0%、イベント発生までの時間は、各群で有意差を認めた (図 1)。単変量および多変量 Cox 比例ハザードモデルにより、Group 1 の患者はリスクが低下する傾向を示し、Group 3 は、治療成績不良のイベントの発生リスクが有意に上昇することが示された。

#### D. 考察

本邦の LV-GCA の臨床像が明らかになった。過去の報告では、通常 LV-GCA は診断時に大動脈病変かあるいは鎖骨下動脈病変を認めることが報告されているが、本コホートでは、大動脈病変と鎖骨下動脈病変をともに認めない非典型的な LV-GCA の存在 (Group 3) が明らかになった。罹患動脈病変のパターンによって副腎皮質ステロイド治療を行った

ときの治療反応性が異なることが示唆された。GCAは高齢者が多く、治療反応性不良例では長期に副腎皮質ステロイド療法を必要とし、副腎皮質ステロイド関連の有害事象が増加する。特に、LV-GCAで再燃頻度の高いGroup 2とGroup 3では、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*

・杉原 毅彦、日本における巨細胞性動脈炎の臨床像  
リウマチ科 65(5), 578-583, 2021

・杉原 毅彦 巨細胞性動脈炎に tocilizumab が保険適用となって、ステロイドの使い方は変わるか?  
リウマチ科 65(6), 649-654, 2021

・杉原 毅彦、大型血管炎 巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎) 治療・予後臨床放射線 66(10), 1071-1077, 2021

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.

#### H. 知的財産権の出願・登録

なし

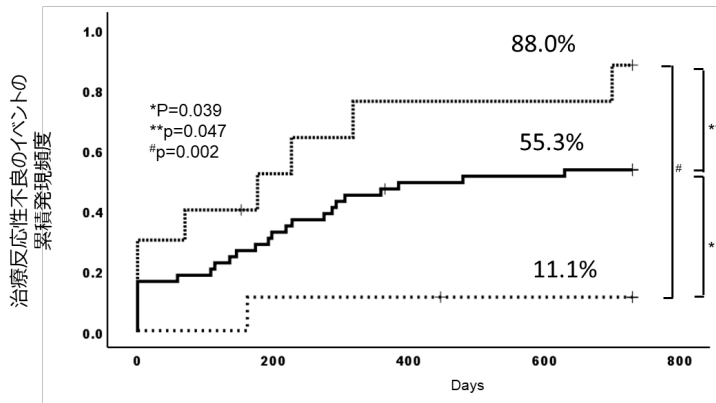
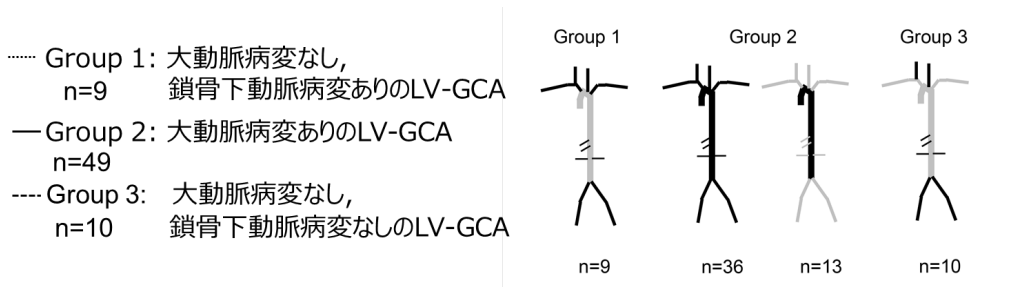
表 1 日本人初発 LV-GCA の診断時臨床像

	Group 1 (n=9)	Group 2 (n=49)	Group 3 (n=10)	<i>P</i> 値
年齢, mean (SD)	70.6 (7.3)	69.9 (6.7)	73.6 (8.0)	0.842
女性, %	77.8	69.4	70.0	0.878
頭蓋領域の症状・徴候, %	66.7	55.1	80.0	0.312
PMR, %	33.3	30.6	50.0	0.498
CRP at baseline, mg/dl, mean (S.D.)	3.5 (3.5)	8.0 (5.3)	7.6 (4.1)	0.248
PSL 初期投与量, mg/kg/day, mean (S.D.)	0.59 (0.23)	0.77 (0.24)	0.75 (0.31)	0.743
寛解導入時 MTX 使用, %	0	24.5	20.0	0.248
再発時 MTX 使用, %	0	24.5	10.0	0.167
寛解導入時 CY 使用, %	11.1	2.0	10.0	0.309
再発時 CY 使用, %	0.0	2.0	0.0	0.821
寛解導入時 AZA 使用, %	11.1	16.3	0.0	0.374
再発時 AZA 使用, %	0.0	4.1	0.0	0.671

表 2 大動脈病変合併 GCA の画像所見

	Group 1 (n=9)	Group 2 (n=49)	Group 3 (n=10)	P値
鎖骨下動脈病変, %	100	61.2	0	-
大動脈分枝狭窄, %	55.6	18.4	30.0	0.056
大動脈瘤, %	0	12.2	0	-
左頸動脈, %	44.4	38.8	40.0	0.950
右頸動脈, %	33.3	36.7	10.0	0.257
左鎖骨下動脈, %	88.9	57.1	0	-
右鎖骨下動脈, %	55.6	51.0	0	-
上行大動脈, %	0	42.9	0	-
大動脈弓, %	0	69.4	0	-
下行胸部大動脈, %	0	69.4	0	-
腹部大動脈, %	0	73.5	0	-
椎骨動脈, %	22.2	4.1	10.0	0.150
腕頭動脈, %	33.3	36.7	0	-
左腋窩動脈, %	33.3	20.4	10.0	0.454
右腋窩動脈, %	33.3	16.3	0	0.143
肺動脈, %	0	0	10.0	-
腎動脈, %	11.1	6.1	0	0.584
肝動脈, %	0	0	10.0	-
腸間膜動脈, %	0	0	10.0	-
下肢動脈, %	22.2	10.2	10.0	0.579

図1 LV-GCA の罹患血管の分布は治療反応性不良と関連する



## 後ろ向きコホート研究 (TAK)

研究分担者 内田治仁 岡山大学学術研究院医歯薬学域 教授

研究要旨 高安動脈炎は世界の中でも本邦に多い。本邦における 2007 年 4 月から 2014 年 4 月までに新規に高安動脈炎と診断された患者および再燃し治療強化を行った患者の臨床的特徴および経過について後方視的に検討を行った。本邦における高安動脈炎患者は、治療開始 2 年以内に約 9 割が一度は寛解に到達していた。治療経過において病型分類による差は認められなかった。

### A. 研究目的

大型血管炎のひとつである高安動脈炎(TAK)は、炎症が大動脈およびその第一分枝、冠動脈、肺動脈に生じる大型血管炎である。症状は多彩であり、主たるものとしては、全身の炎症、血管炎による疼痛と血管狭窄・閉塞・拡張である。炎症が鎮静化した後も血流障害による各種臓器障害、動脈瘤などが問題となる。世界の中でも本邦では TAK 患者数は多いとされるが、本邦での診断の実態、治療を受けている患者の臨床的特徴や治療反応性などに関する報告は少ない。

本研究の目的は、本邦における TAK 患者の診断・臨床的特徴や治療の実態について解明することである。

### B. 研究方法

本邦における高安動脈炎患者の臨床像の実態について把握するために、後ろ向きレジストリー研究を行った。対象は、10 歳以上で、2007 年 4 月 1 日から 2014 年 4 月 30 日までに新たに TAK と診断され、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、臨床情報を収集した。

収集された臨床情報をもとに、TAK 患者の臨床像、治療および治療反応性の現状およびそのリスク因子などについて検討した。症状が増悪なく 6 か月以上経過した場合、その症状は後遺症とみなし疾患活動性はない、ものとした。

### (倫理面への配慮)

本研究は多施設共同研究であり、主管施設である東京医科歯科大学及び各共同研究施設での倫理審査委員会での承認を得た。当該症例の登録に際してはオプトアウトによる同意を得た。

### C. 研究結果

倫理委員会承認された全 32 施設のうち 26 施設から合計 185 名の患者が登録された。登録された患者のうち新規発症で治療を開始した 135 名中、臨床情報が不足した症例を除外し、129 名を解析した。

平均発症年齢は 35 才で、40 歳以下が 90 例で全体の約 7 割を占めた。女性が 108 例 (84%) であった。診断時の症状としては、38 度以上の発熱が 42 例、全身倦怠感や易疲労性、体重減少が 86 例に認められた。頭痛や視野異常、顎跛行などの頭



頸部症状が30例、頸部痛や上下肢症状、呼吸器症状や血管雑音などの大動脈関連症状が105例に認められた。腎血管性高血圧が7例、筋骨格異常が25例、潰瘍性大腸炎が7例にそれぞれ認められた。

血液検査では、白血球増多、貧血、低アルブミン血症、CRP上昇(6.1mg/dL)、血沈亢進(76mm/h)、高IgG血症が認められた。HLA-B52は、回答者60例中38例が陽性、HLA-B67は回答者50例中3例が陽性であった。

心エコーを施行された114例のうち大動脈弁閉鎖不全症が34例に、右室負荷が16例、左室壁運動異常が10例に認められた。平均LVEFは63%であった。造影CT、造影MRIや頸動脈エコー、FDG-PET(またはPET-CT)などのモダリティを用いた画像検査では、左頸動脈(88例)、右頸動脈(81例)、左鎖骨下動脈(80例)、大動脈弓(74例)、下行大動脈(68例)、上行大動脈(63例)、腹部大動脈(57例)、腕頭動脈(48例)、右鎖骨下動脈(45例)、腎動脈(23例)、左腋窩動脈(16例)、肺動脈(15例)、椎骨動脈(14例)、右腋窩動脈(9例)の順になんらかの画像異常が認められた。画像異常の中では壁肥厚や血管狭窄が頻度高く認められた。動脈瘤はごく少数例のみ認められた。PET検査は53例にのみ施行されたが施行例の陽性頻度は高かった。病型分類では、I型20例、IIa型21例、IIb型26例、III型1例、IV型3例、V型58例、であった。

初期治療については、プレドニンの平均初期投与量は36mg/day(0.67mg/kg/day)、メチルプレドニゾン大量療法は11例に施行された。免疫抑制剤および生物学的製剤は合計81例に投与された。MTX57例、AZA26例、TAC12例、CyA5例、CPA4例、MMF2例の投与、またIFX14例、TCZ12例の投与であった。

病型分類別寛解率においては、III型とIV型は症例数が少なかったため評価しなかった。I型、IIa型、IIb型、V型においては寛解率に差は認められず、治療開始24カ月後にはいずれの病型にお

いても8割以上が寛解に到達、104週までに119例が寛解に到達していた。

血管病変別の寛解率では、右鎖骨下動脈病変有り群は無し群と比較して寛解到達までの時間が有意に遅かった( $p=0.0221$ )。この2群間でCRP値やプレドニン初期投与量に群間差はなかった。またHLA-B52陽性患者は陰性患者において寛解到達までの時間を有意に要した( $P=0.0362$ )。また発症年齢が40歳以下の群では、発症年齢が40才より大きい群と比べて寛解達成までに要する期間に有意な差は認められなかった。

経過中にMDSによる死亡1例、肺癌発症1例であった。またBentall術施行は1例、圧迫骨折1例、非致死性脳梗塞発症が2例、ニューモシチス肺炎2例、ヘルペス感染症が2例に認められた。

#### D. 考察

今回の検討から、本邦におけるTAK患者の臨床像について、多施設共同としては初のレジストリー結果である。女性が多く、40歳以下で発症する割合が多く、初発症状としては全身症状や大動脈関連症状がほとんどの患者において認められた。2000年代になって画像検査の進歩により造影CT、造影MRI、血管超音波に加え、FDG-PET(またはPET-CT)が臨床で使用できるようになり、TAK患者の画像検査において診断に有用であることが伺えた。それらの情報も踏まえて、本邦におけるTAK患者においてはIII型、IV型が非常に少なく、頸部～大動脈弓部～鎖骨下動脈に病変ありの症例が多いことが明らかになった。いずれの病型においても治療開始2年間のうちにほとんどの症例が寛解に入っており、初期治療の有効性が確認された。右鎖骨下動脈罹患の有無やHLA-B52の有無が寛解に影響を与える可能性が示唆されたが、症例数が少なく、今後症例数を増やしての検討が必要である。40歳以下の若年発症とそれ以外の高齢発症において治療反応性に大きな差は認められなかった。また治療経過中も重篤な合併症はほとんど認めら

れず手術を要した症例も少なかったことから安全性が確認された。今後長期経過中での安全性については今後の検討が待たれる。

今回検討された症例は2007年から2014年までの後ろ向きレジストリーに登録された患者である。2015年以降に、トシリズマブが保険収載されたりFDG-PET が一部保険収載されたりなど、治療や検査に大きな進歩が認められた。その後の診断や治療内容などの臨床像に与える影響については、前向きレジストリーでの検討が待たれる。

#### E. 結論

本邦における2007年から2014年ごろまでのTAK患者の臨床像を解析した。ほとんどの症例で治療開始後2年以内に寛解に達しており、治療の安全性が確認された。今後さらなる患者情報の集積が望まれる。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

・なし

##### 2. 学会発表

・内田治仁、中岡良和、吉藤 元、杉原毅彦、渡部芳子、前嶋康浩、網谷英介、小西正則、小松田敦、難波大夫、駒形嘉紀、岡崎貴裕、田中良哉、渥美達也、竹内 勤、針谷正祥、種本和雄、有村義宏、磯部光章、JPVAS. 高安動脈炎の治療の現状について—日本全国後ろ向き観察研究より. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会 (2021. 4. 26-28; オンデマンド)

・Uchida HA. Characteristics and Treatment Outcomes of Takayasu Arteritis in Japan; from nationwide cohort studies. 第86回日本循環器学会学術集会シンポジウム, 2022年3月11日

(Web)

#### H. 知的財産権の出願・登録

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）

分担研究報告書

難治性血管炎の医療水津・患者 QOL 向上に資する研究

令和 3 年度 大型血管炎臨床分科会活動報告

高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査

宮前多佳子 東京女子医科大学 医学部 准教授

研究要旨 妊孕性のある若年女性に好発する高安動脈炎の発症後に妊娠し得た症例について後方視検討を行った。妊娠・出産が可能であった症例のほとんどは、低疾患活動性で妊娠から出産まで経過した。低頻度であるが、妊娠中および出産後の現疾患の再燃例が確認された。児は低出生体重の傾向があったが重篤な合併症は認めなかった。約 8 割に母乳哺育が行われていた。

#### A. 研究目的

大型血管炎に属する高安動脈炎(TAK)は希少疾患であるが、TAK は妊孕性のある若年女性に好発する。妊娠に関する研究報告はこれまで限定的である。本研究の目的は、本邦における妊娠が成立しえた TAK 患者の原疾患の内科的治療と妊娠の転帰、TAK の疾患活動性への影響、および出生児の予後の現状を把握することである。

#### B. 研究方法

大型血管炎コホート研究対象施設を中心に TAK 発症後に妊娠しえた症例について後方視的に登録を行った。生児を得た症例から TAK の診断時年齢、疾患分類、出産時年齢、妊娠前および妊娠中の治療、妊娠中の合併症、出生児の転帰、妊娠中および出産後の疾患活動性の変化などについて情報を収集し検討した。

(倫理面への配慮)

本多施設共同研究は、主幹施設である東京女子医科大学及び各研究施設での倫理審査委員会での承認を得た。当該症例の登録に際しては文書同意を得た。

#### C. 研究結果

倫理委員会承認 19 施設より 51 症例、69 妊娠の登録を得た。69 妊娠のうち 66 妊娠 (95. 7%) で生産児が得られた。出産に至った 49 例 66 妊娠の病型分類は、I 型 11 例, IIa 型 15 例, IIb 型 12 例, IV 型 1 例, IV 型 1 例, V 型 9 例であり、IIa 型が最も多いことが示された。同 49 例の TAK の診断年齢は 22 才 (13-37 才、診断年 1965-2017)、同 66 妊娠の出産年齢は 31 才 (出産年 1969-2021、罹病期間 9 年(いずれも中央値)で、計画妊娠は 34 例 (51. 5%, 人工授精・排卵誘発による妊娠 4 例を含む)であった。妊娠前治療として、プレドニゾロン(PSL) 51 妊娠(77. 3%、投与量中央値 7. 5 mg(4-30 mg)/日)、免疫抑制薬 18 妊娠 (27. 3%、azathioprine(AZA):8, tacrolimus (TAC);7, methotrexate(MTX);4, Cyclosporin(CyA);1, colchicine;1)、生物学的製剤 12 妊娠 (18. 1%、infliximab(IFX); 6, tocilizumab(TCZ);5, adalimumab (ADA); 1)、降圧薬 5 妊娠(7. 6%)が投与されていた。外科的治療は、6 例 7 妊娠に施行されていた(大動脈基部置換術;2, 鎖骨下動脈拡張術;1, 鎖骨下動脈バイパス術;1, 鎖骨下動脈ステ

ント;1, 上行大動脈半弓部人工血管置換術;1)。妊娠後に免疫抑制剤が5 妊娠、生物学的製剤が4 妊娠で中止となった。妊娠経過中は PSL48 妊娠 (72. 7%、投与量中央値 8 mg (4-30 mg)/日, 13 妊娠で増量, 1 妊娠で減量)、免疫抑制薬 13 妊娠 (19. 7%、AZA;5, TAC;6, CyA;1), 生物学的製剤9 妊娠 (13. 6%、IFX;4, TCZ;4, ADA;1、妊娠経過中に新規導入の 1 妊娠を含む) が投与された。妊娠経過中の合併症は 20 妊娠 (30. 3%) に認め、高血圧が最多であった。原疾患やその治療に関連するものとして、2 妊娠で重症感染症、1 妊娠で循環血漿量増加による動脈瘤拡大 (出産後大動脈弓部置換術実施) を併発した。原疾患の再燃は 妊娠経過中に 4 妊娠 (6. 1%)、出産後に 8 妊娠 (12. 1%) に認められた。1 妊娠で鎖骨下動脈拡張術後の再狭窄を来した。出生児は 13/66 児 (19. 7%) が早産で、17/59 児 (28. 8%) が低出生体重児であったが、1 例を除き出生体重 2, 000g 以上で出生後の重篤な異常はなく、確認できた 52 児のうち、43 児 (82. 7%) が完全または混合で母乳栄養が可能であった。2022 年 6 月の欧州リウマチ学会 (EULAR) で発表し、論文化の予定である。

#### D. 考察

本研究は妊娠が可能であった症例を対象とした後方視研究であり、挙児希望で妊娠が叶わなかった症例の検討は含まないが、妊娠・出産が可能であった症例の原疾患の病態、治療、妊娠や児の転帰の傾向を把握するという目的で、これまでにない集約的な解析結果が得られた。

近年、TCZ を含む治療の進歩により、TAK 急性期の疾患活動性の早期鎮静化、PSL の早期減量が可能となりつつある。とくに挙児希望の女性患者にとっては、妊娠を原病やその治療により妊娠を避けるべき期間を短縮することが期待できる。

#### E. 結論

TAK の妊娠・出産が可能であった症例のほとんどは、PSL10mg/日以下の用量で低疾患活動性で妊娠

から出産まで経過した。低頻度であるが、妊娠中および出産後の現疾患の再燃例が確認された。児は低出生体重の傾向があったが重篤な合併症は認めなかった。約 8 割が母乳哺育であった。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録

該当なし

# 【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）  
分担研究報告書  
難治性血管炎の医療水津・患者 QOL 向上に資する研究  
令和3年度 中・小型血管炎臨床分科会活動報告

研究分担者：

要 伸也 杏林大学 医学部 教授  
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 理事  
駒形 嘉紀 杏林大学 医学部 教授  
佐田 憲映 高知大学 医学部 特任教授  
土橋 浩章 香川大学 医学部 准教授  
長坂 憲治 東京医科歯科大学 医学部医学科 非常勤講師  
南木 敏宏 東邦大学 医学部 教授  
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 特任講師  
土屋 尚之 筑波大学・医学医療系 教授  
佐伯 圭吾 公立大学法人奈良県立医科大学・医学部 教授  
川上 民裕 東北医科薬科大学・医学部 教授

研究協力者：

鮎澤 衛 日本大学 医学部 小児科 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  
白井 俊明 筑波大学 医学医療系 腎臓内科学 病院講師  
川嶋 聡子 杏林大学 医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科 助教  
神田 祥一郎 東京大学 医学部 小児科 講師  
神田 隆 山口大学大学院 医学系研究科 教授  
遠山 直志 金沢大学大学院 腎臓内科学  
金沢大学附属病院 先端医療開発センター 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 部門長  
尾内 善広 千葉大学 大学院医学研究院 公衆衛生学 教授  
関谷 潔史 国立病院機構相模原病院 アレルギー・呼吸器科 部長  
服部 元史 東京女子医科大学 医学部 教授  
辻本 康 協和会協立病院 腎臓透析センター 医員  
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 桂則 岡山大学 学術研究院医歯学域 腎・免疫・内分泌代謝内科学 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 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 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 講師  
 岸部 幹 旭川医科大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師  
 花見 健太郎 産業医科大学 医学部 講師  
 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（特任）  
 坂本 晋 東邦大学医療センター 大森病院 准教授  
 坂野 章吾 愛知医科大学 腎臓リウマチ膠原病内科 教授（特任）  
 三浦 健一郎 東京女子医科大学 医学部 准教授  
 山村 昌弘 岡山済生会総合病院 リウマチ膠原病センター センター長  
 山本 伸也 京都大学 医学部附属病院 腎臓内科 特定病院助教  
 水野 正巳 岐阜大学医学部附属病院 第3内科 臨床講師  
 中屋 来哉 岩手県立中央病院 腎臓・リウマチ科 科長  
 南郷 栄秀 社会福祉法人聖母会聖母病院総合診療科 部長  
 難波 大夫 名古屋市立大学大学院 医学系研究科 准教授  
 中枝 武司 新潟大学大学院 医歯薬学総合研究科 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 脳神経外科 助教  
 安倍 能之 順天堂大学 医学部 膠原病内科 助教  
 中沢 大悟 北海道大学病院 内科2 助教  
 伊藤 秀一 横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学 主任教授  
 小川 法良 浜松医科大学 第三内科 病院准教授  
 鈴木 勝也 慶応義塾大学 医学部 リウマチ膠原病内科 准教授  
 齋藤 雅也 秋田大学 医学部附属病院 血液腎臓膠原病内科 助教  
 川添 麻衣 東邦大学 医学部 助教  
 田中麻衣子 県立広島病院 部長  
 小寺 雅也 JCHO中京病院 部長  
 秋山 光浩 慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科 助教  
 石川 秀樹 京都府立医科大学 創薬センター 特任教授  
 倉沢 隆彦 埼玉医科大学 医学部 講師

**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）の指定難病 5 疾患うち、MPA、GPA を含む ANCA 関連血管炎診療ガイドラインの改訂版の 2023 年発行に向け、基本方針にしたがった改訂作業が着実に進んでいる。また、これら指定難病 5 疾患につき、難病ホームページの通知文および重症度分類の修正案を作成した。また、MRA に続いて PAN、MPA/GPA の臨床調査個人票解析、RemIRIT 研究データベース解析を終了し、初めてとなる PAN 全国疫学調査にも着手した。残る EGPA や小児等も含めた臨個票解析の準備、ANCA 陽性間質性肺炎の疫学研究の準備も本分科会で進めている。

#### A. 研究目的：

難治性血管炎班で扱う指定難病 9 疾患のうち、中・小型血管炎には ANCA 関連血管炎（AAV）の 3 疾患（顕微鏡的多発血管炎/MPA、多発血管炎性肉芽腫症/GPA、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/EGPA）のほか結節性多発動脈炎（PAN）、悪性関節リウマチ（MRA）が含まれる。本分科会の研究目的は、これらの対象疾患について、診療ガイドライン（CPG）等の作成・改訂と関連学会等の承認取得、既作成 CPG のモニタリングと評価、重症度分類および厚労省診断基準の改訂、臨床調査個人票解析、臨床試験を、他分科会や AMED 班とも協力して実施し、これらの研究を通じて、これらの各疾患の診療実態を解明し、診療水準の向上と普及啓発を図ることを目的とする。小児血管炎も 2017 年度より難治性血管炎班の調査対象疾患に加わり、当分科会でも取り扱う。血管炎の自然歴・予後因子の解明と新規治療法開発を目指す血管炎前向きコホート研究（難病プラットフォーム研究 RADDAR-J）にも全面的に協力する。

#### B. 研究方法：

3 年間を通じて、ANCA 関連血管炎診療 GL 改訂、指定難病の通知および重症度分類の改訂、RemIRIT 研究データベース解析、診断基準の作成・改訂準備、臨床調査個人票解析、ANCA 陽

性間質性肺炎の疫学研究（びまん性肺疾患班との共同研究）などの課題を進める。以下の②～④については、4 つの WG（MPA/GPA, EGPA, PAN, MRA）を中心に検討を進める。

- ① ANCA 関連血管炎診療ガイドライン改訂：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 年発行に向けて作成を進める。
- 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）を組織し、各指定難病のホームページの記載、重症度分類・診断基準の改訂などに対処する。
- ③ 臨床調査個人票解析：4 つの WG を中心に、各疾患の臨個票データベースをもとに疫学的解析を行う。
- ④ PAN 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）の評価、および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（〇要、針谷、長坂、佐田）で作成した基本方針（企画書）に基づいて改訂版作成作業が進めた。初版同様3班合同（難治性血管炎・難治性腎疾患・びまん性肺疾患の各班）とし、2部構成（解説とCQ）となる。本年度は、パネル委員会（天野・川上・岸辺・土橋・南郷・坂東・廣村・村川・和田）で決定した6つの新規CQ、および前回以降にエビエンスの加わったため改訂の必要な4つのCQ（現行版のCQ1-3/CQ1-6, CQ2-1/CQ3-3）の計10個について独立したシステマティックレビュー（SR）チームのもとでSRを行った。

#### ○新規CQ（6個）

##### （寛解導入治療）

CQ：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？

CQ：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）

CQ：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？

CQ：AAV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？

CQ：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？

CQ：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？

最初に、2名1組からなるシステマティックレビュー（SR）チームを結成（佐田先生ほか14名の構成。ファシリテータに長坂・原2名）、これらを7組に分け、担当CQ1～2個について検索式の構築、一次スクリーニング、二次スクリーニング、リスクバイアス評価を進めた。2021年10月までにSRが終了し、これらのSR結果に基づいてEvidence to Decision tableを作成、同年11月3日と11月23日に本年度第1回および第2回パネル会議を開催して各CQの推奨案の審議を行った。同時にテキスト部分の構成と執筆者の選定が終了し、執筆を開始している。2022年1月29日に本年度第3回パネル会議を行い、各CQの推奨案をほぼ確定した。今後は最終案を確定後、各推奨の解説を執筆し、ガイドライン案を完成したのち、2022年度中に関連学会に査読依頼を行い、パブコメを経て最終化する予定である。

#### 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、取り纏めのうえ提出した。厚労省からの回答があり次第対応する。重症度分類・診断基準の改訂については、厚労省の方針やDCVASの進行状況も見ながら、準備を進めてゆく。

#### ③ 臨床調査個人票の解析：MRAの2003年～

2013年の臨床調査個人票の解析を進め、年次ごとに疾患活動性や重症度の低下、使用ステロイド量の減少、および社会活動の向上が見られることが明らかとなり、報告した（Abe Y et al. 2021）。PAN, MPA/GPAについても解析が終了し、その結果をそれぞれ発表した（Kawazoe M et al. 2022, Nagasaka K, 2021）。

- ④ 今年度より PAN-WG を中心に初めての PAN に  
関する全国疫学調査を計画し、一次調査を実  
施した。今後はその結果に基づき、二次調査  
を行う予定である。
- ⑤ RemIRIT 研究データベースの解析が終了し、  
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を準備中である。
- 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  
会とも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. Sada KE, Kojo Y, Fairburn-Beech J, Sato K,  
Akiyama S, Van Dyke MK, Mukai I. The  
prevalence, burden of disease, and healthcare  
utilization of patients with eosinophilic  
granulomatosis with polyangiitis in Japan: a  
retrospective, descriptive cohort claims database  
study. *Mod Rheumatol.* 2022 Feb 28;32(2):380-386.  
doi: 10.1093/mr/roab007.
- 2. Sada KE, Miyauchi A, Hashimoto D, Ino R, Nojima  
S, Yamanaka S, Kawamura M. Recurrent atelectasis  
and brain infarction in a patient with anti-neutrophil  
antibody negative eosinophilic granulomatosis with  
polyangiitis: a case report. *BMC Rheumatol.* 2021  
Sep 1;5(1):28. doi: 10.1186/s41927-021-00200-8.
- 3. Fukuoka K, Kishimoto M, Kawakami T, Komagata  
Y, Kaname S. Plasmapheresis for systemic  
vasculitis. *Ther Apher Dial.* 2022 Mar 5. doi:  
10.1111/1744-9987.13829. Online ahead of print.

- 4. Endo A, Komagata Y, Yamagishi K, Kawashima S,  
Arimura Y, Kaname S. Two distinct subsets of  
LDGs (low density granulocytes) in ANCA-  
associated vasculitis. *Mod Rheumatol.* 2021 Aug  
31:1918883. doi:10.1080/14397595.2021.1918883.  
Online ahead of print.
- 5. Kawashima S, Kishimoto M, Hibino T, Lee H, Sato  
Y, Komagata Y, Kaname S. MPO-ANCA-positive  
Microscopic Polyangiitis Following COVID-19  
Infection. *Intern Med.* 2022 Feb 15;61(4):567-570.
- 6. Usui J, Kawashima S, Sada KE, Miyawaki Y,  
Nakazawa D, Itabashi M, Endo S, Endo T, Oda T,  
Ohya M, Kitagawa K, Nagasawa T, Hirahashi J,  
Hiromura K, Kawaguchi T, Takayasu M, Tsuboi N,  
Hirayama K, Muso E, Yumura W, Kaname S,  
Furuichi K, Okada H, Narita I; Committee of  
Clinical Practical Guideline for Rapidly Progressive  
Glomerulonephritis 2020. A digest of the  
evidence-based Clinical Practice Guideline for  
Rapidly Progressive Glomerulonephritis 2020. *Clin  
Exp Nephrol.* 2021 Dec;25(12):1286-1291.
- 7. Nagasaka K, Kaname S, Amano K, Kato M,  
Katsumata Y, Komagata Y, Sada KE, Tanaka E,  
Tamura N, Dobashi H, Nanki T, Harabuchi Y,  
Bando M, Homma S, Wada T, Harigai M. Nation-  
wide survey of the treatment trend of microscopic  
polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in  
Japan using the Japanese Ministry of Health,  
Labour and Welfare Database. *Mod Rheumatol.*  
2021 Oct 7:roab088. doi: 10.1093/mr/roab088.  
Online ahead of print.
- 8. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, Hiraguri M,  
Sugiyama T, Amano K, Umibe T, Kono H, Kurasawa  
K, Kita Y, Matsumura R, Kaneko Y, Ninagawa K,  
Hiromura K, Kagami SI, Inaba Y, Hanaoka H, Ikeda  
K, Nakajima H; LoVAS Collaborators. Effect of  
Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added  
to Rituximab on Remission Induction in ANCA-

- Associated Vasculitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(21):2178-2187.
9. 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; Japan Research Committee of the Ministry of Health and Welfare for Intractable Vasculitis and for Intractable Renal Disease.: Clinical impact of urinary CD11b and CD163 on the renal outcomes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36(8): 1452-1463
  10. Kawazoe M, Nanki T, Hagino N, Ikegaya N, Ito S, Kodera M, Nakano N, Suzuki M, Kaname S, Harigai M. Clinical characteristics of patients with polyarteritis nodosa based on a nationwide database in Japan. *Mod Rheumatol*. 2022 Apr 18;32(3):598-605. doi: 10.1093/mr/roab019.
  11. 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*. 2021 May;31(3): 621-628. doi:10.1080/14397595.2020.1795390.
  12. Kaneko S, Yamagata K, Usui J, Tsuboi N, Sugiyama H, Maruyama S, Narita I. Epidemiology and temporal changes in the prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: a nationwide 1989-2015 survey. *Clin Exp Nephrol* 26(3);234-246,2021
  13. Kato K, Mizuno T, Koseki T, Ito Y, Hatano M, Takahashi K, Yamada S, Tsuboi N. Concomitant Proton Pump Inhibitors and Immune Checkpoint Inhibitors Increase Nephritis Frequency In Vivo 35(5) ; 2831-2840, 2021,
  14. Kobayashi A, Ito A, Shirakawa I, Tamura A, Tomono S, Shindou H, Hedde PN, Tanaka M, Tsuboi N, Ishimoto T, Akashi-Takamura S, Maruyama S, Suganami T. Dietary Supplementation With Eicosapentaenoic Acid Inhibits Plasma Cell Differentiation and Attenuates Lupus Autoimmunity. *Front Immunol*. Jun 15;12:650856 eCollection, 2021.
  15. 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 Mar 20;23(1):91.c
  16. 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 Mar 4;11(1):5223.
  17. Yamaguchi K, Hiromura K, Maeno T et al. Interstitial lung disease with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in elderly patients. *Rheumatol Int*. 41: 1641-1650. 2021
  18. Ikeda T, Komatsu T, Yokoyama K, Takahashi K,

- Kawakami T. Early add-on administration of mepolizumab and intravenous immunoglobulin effective in treating eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Dermatol* 2021;48(3):529-532.
19. Kawakami T, Tamura Y, 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* 2021;48(5):703-706.
20. Kawakami T, Okiyama N, Koderu M, Seishima M, Yamaguchi Y. The relationship between anti-phosphatidylserine/prothrombin complex IgM antibodies and cutaneous ulcers in patients with cutaneous vasculitis. *J Dermatol* 2021;48(9):1457-1458.
21. Takeuchi S, Kawakami T, Okano T, Shida H, Nakazawa D, Tomaru Y, Ishizu A, Kadono T. Elevated myeloperoxidase-DNA complex levels in sera of patients with IgA vasculitis. *Pathobiology* 2022;89(1):23-28.
22. Iwama E, Yokoyama K, Ikeda T, Kawakami T. Incompetent saphenous vein in patients with lower leg dermatitis and cramps. *J Cutan Immunol Allergy* 2022 in press. *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy*.
23. Ikeda T, Yokoyama K, Kawakami T. Heliotrope-like manifestation of adult-onset Still disease with macrophage activation syndrome: a case-based review. *J Dermatol* 2022 in press.
24. Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. The presence of neutrophil extracellular traps in superficial venous thrombosis of Behcet's disease. *J Dermatol* 2022 in press.
25. 学会発表 (英語・日本語)
1. Sugihara T, Hasegawa H, Uchida H, 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): Patterns of large-vessel lesions and poor treatment outcomes in patients with large-vessel giant cell arteritis. *EULAR Annual European Congress of Rheumatology*, 2021年6月.
  2. Kawazoe M, Nanki T, Hagino N, Ikegaya N, Ito S, Koderu M, Nakano N, Suzuki M, Kaname S, Harigai M. Clinical characteristics of patients with polyarteritis nodosa based on a nationwide database in Japan. 第23回 Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress. Kyoto, Japan, 2021年8月.
  3. 長坂 憲治, 佐田 憲映, 駒形 嘉紀, 馬嶋 雅子, 有村 義宏, 針谷 正祥. リツキシマブ使用 ANCA 関連血管炎患者前向きコホート研究 (RemIRIT). 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2021年4月
  4. 古田俊介. 第42回日本臨床薬理学会 仙台 (シンポジウム)「臨床薬理の視点から見た臨床試験: 抗好中球細胞質抗体関連血管炎治療におけるステロイド減量の試み」
  5. 坪井直毅: 腎臓免疫学入門: 糸球体への白血球導入と炎症, 第51回日本腎臓学会西部学術大会, 2021年10月15日~16日.
  6. 加藤幹也, 亀田智広, 上枝季代, 仙波利奈, 牛尾友亮, 杉原幸一, 脇谷理沙, 島田裕美, 中島崇作, 土橋浩章: ANCA 関連血管炎(AAV)41例の寛解導入療法における RTX の有用性およびバイオマーカーに及ぼす影響の検討. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2021年4月.
  7. 土橋浩章, 加藤幹也: Avacopan による AAV の新規治療への期待. 第65回日本リウマチ学会

総会・学術集会 2021年4月.

8. 田部井彬史, 坂入徹, 廣村桂樹 他.: ANCA 関連血管炎性中耳炎 (OMAAV) 30 例の症例集積研究. 日本リウマチ学会総会 2021年4月. 神戸
9. 廣村桂樹: 膠原病に合併する腎障害. 日本リウマチ学会総会 2021年4月. 神戸.
10. 廣村桂樹: 腎組織診断の基本. 日本リウマチ学会総会 2021年4月. 神戸.
11. 川上民裕: 皮膚血管炎特にEGPA 令和3年度富山県皮膚科医会・臨床皮膚科医会富山県支部総会学術講演会 2021年5月16日 ホテルグランテラス富山 (口演)
14. 川上民裕: 皮膚科的視点からみた好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 第70回日本アレルギー学会学術大会 2021年10月9日 パシフィコ横浜ノース (口演)
15. 川上民裕: これが microscopic PN (ANCA 関連血管炎) だ. 第51回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会 2021年11月27日 京王プラザホテル.
16. 川上民裕: 好中球と血管炎そしてベーチェット病. 第3回日本アレルギー学会東北地方会 2022年1月15日 仙台.

#### 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

PAN の臨個票解析に関する研究

研究分担者 南木敏宏 東邦大学 医学部 内科学講座膠原病学分野 教授

研究要旨 本邦における結節性多発動脈炎 (PAN) の臨床像を明らかにすることを目的に、特定疾患治療研究事業において 2013、2014 年度に新規に PAN として登録された患者のうち ANCA 陰性の 121 例を解析した。男性 60 名、女性 61 名、平均年齢は  $52.9 \pm 21.0$  (mean  $\pm$  SD) 歳であった。また、臨床症状の特徴、男女別、年齢別、治療別の特徴を解析し得た。

A. 研究目的

○ 血管炎の病態解明と分類の進歩とともに、従来結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa: PAN) と診断されていた疾患群から、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis: MPA) を中心とする、他の血管炎が独立し、チャペルヒルコンセンサス会議 2012 で、PAN は中型血管を主体とする疾患と定義された。これまでの厚生労働省特定疾患難病疫学調査研究班の調査は MPA+PAN で登録されていたため、日本における PAN の患者数や特徴については不明な点が多い。

○ そこで、本邦における PAN 患者の疫学、臨床的特徴、及び治療法を明らかにすることを本研究の目的とする。

B. 研究方法

○ 厚生労働省の PAN の診断基準に基づいた特定疾患治療研究事業において 2013 年度、2014 年度に新規に PAN として登録された患者 178 例の臨床調査個人票を電子ファイル化したデータを用いた。チャペルヒルコンセンサス会議 2012 の PAN の定義は抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) は陰性である事よ

り、178 例の中から、ANCA 陰性の 121 例を解析対象とした。

○ 日本人 PAN 患者の全体像 (年齢、性別)、詳細な各症状の発現割合、検査所見、生検・血管造影検査の有無、治療の詳細を解析した。更に、男女別、年齢別、治療別の検討を行った。

(倫理面への配慮)

○ 本研究は、東京女子医科大学倫理委員会、及び、東邦大学医療センター大森病院倫理委員会にて承認されている。

C. 研究結果

○ 臨床調査個人票による PAN 患者 121 例の内訳は、男性 60 名、女性 61 名、平均年齢は  $52.9 \pm 21.0$  (mean  $\pm$  SD) 歳であった。全身症状は 64.5% の患者にみられ、発熱が 53.7%、体重減少が 28.1%、高血圧が 23.1% の症例に認められた。臓器症状としては、皮膚症状を 82.6% (皮下結節 39.7%、紫斑 59.5%、網状皮斑 37.2%、皮膚潰瘍/梗塞 23.1%)、筋肉・関節症状を 75.2% (関節痛 52.1%、筋痛 54.5%)、精神神経症状を 50.4% (脳梗塞 10.7%、運動障害を伴う多発単神経炎 20.7%、運

動障害を伴わない多発単神経炎 28.1%)、呼吸器症状を 24.0% (間質性肺炎 9.1%)、腎症状を 8.3% (急性腎不全 2.5%、慢性腎不全 5.8%) に認めた。その他、眼病変を 6.6%、消化管障害を 5.8%、鼻耳の病変を 7.4%、心血管障害を 9.1% の患者に認めた。

○ 検査所見では、CRP  $7.3 \pm 9.1$  mg/dl、ESR  $57.2 \pm 40.3$  mm/時、HBs 抗原陽性の患者は 3.3% であった。生検は 81.0% の患者で行われ、そのうち 72.4% に血管炎所見が認められた。血管造影検査の施行率は 23.1% で、そのうち腹部大動脈分岐部の多発性小動脈瘤・壁不整・狭窄を認めた例は 21.4% であった。

○ 全例でステロイドが投与され、その最大投与量は、プレドニゾロン換算で  $32.5 \pm 17.4$  mg であった。メチルプレドニゾロンパルス療法は 19.0% の患者に行われていた。免疫抑制薬は 25.6% の患者に投与されていた (シクロホスファミド 9.1%、アザチオプリン 7.4%、メトトレキサート 5.8%、タクロリムス 1.7%、ミゾリビン 0.8%、シクロスポリン 0.8%)。また透析が 0.8% の患者に、血漿交換が 0.8%、外科的手術が 2.5% の患者に施行されていた。

○ 男女別に症状、検査結果、治療内容を比較すると、運動神経障害を伴う多発単神経炎は、男性患者の方が女性患者よりも高い比率を示した (男性 28.3%、女性 13.1%)。CRP 値も男性の方が高値であった (男性  $9.7 \pm 10.5$ 、女性  $5.0 \pm 6.8$  mg/dl)。65 歳以上の高齢者と、65 歳未満の若年の患者を同様に比較すると、65 歳以上の患者で、全身症状 (65 歳以上 79.5%、65 歳未満 55.8%) や呼吸器症状 (65 歳以上 40.9%、65 歳未満 14.3%) を多く有していた。CRP、ESR も高齢者で高値であった (CRP: 65 歳以上  $10.4 \pm 11.0$ 、65 歳未満  $5.5 \pm 7.3$  mg/dl、ESR: 65 歳以上  $70.4 \pm 37.6$ 、65 歳未満  $49.7 \pm 40.2$  mm/時)。

○ 治療において、メチルプレドニゾロンパルス療法の有無で比較すると、運動神経障害を伴う多

発単神経炎 (メチルプレドニゾロンパルス有 43.5%、無 15.3%)、消化管病変 (メチルプレドニゾロンパルス有 17.4%、無 3.1%)、心血管病変 (メチルプレドニゾロンパルス有 21.7%、無 6.7%) を有する患者に多く用いられていた。FFS (five factor score) 3 以上の割合は (メチルプレドニゾロンパルス有 17.4%、無 4.1%)。また、シクロホスファミドは、皮膚潰瘍/梗塞 (シクロホスファミド有 54.5%、無 20.0%)、呼吸器障害 (シクロホスファミド有 54.5%、無 20.9%)、急性腎不全 (シクロホスファミド有 18.2%、無 0.9%) を認める症例で多く使用されていた。FFS 3 以上の割合は (シクロホスファミド有 18.2%、無 5.5%) であった。

#### D. 考察

○ これまでの日本の PAN の疫学研究は、MPA が含まれているものであった。本研究は、MPA は含まれておらず、また ANCA 陽性例も除いたものであり、日本人 PAN 患者の疫学的特徴を解析することが出来た。その結果、平均発症年齢は約 50 歳、性差はほとんど無いこと、B 型肝炎との関連性は低い事等を見出した。また臨床的な特徴、臨床症状と男女差や年齢との関連性なども解析し得た。

○ 過去の疫学解析では男女比 3:1 とされていたが、本研究では約 1:1 であった。MPA 患者が除かれていること、ANCA 陰性例の解析である事で本邦における PAN 患者の特徴を見出せたものと考えられる。一方、特定疾患治療研究事業には厚生労働省の PAN の診断基準が用いられているが、ANCA の規定は無く、ANCA 陽性例も含まれる。海外の基準と合わせた診断基準の再検討が必要である。

○ 海外からの報告では、PAN 患者における B 型肝炎との関連が 3.2-69.4% と報告されている。一つの報告は 3.2% であるが、それ以外は 25.9% 以上であり、今回の解析結果は 3.3% と低値である。人種差、何らかの地域差の影響が考えられる。本解析情報は HBs 抗原陽性のみであり、B 型肝炎の

既感染の有無は不明である。既感染の有無を含めた詳細な検討が必要である。

○治療は、全例にステロイドが用いられており、また1/4の患者に免疫抑制薬が併用されていた。臨床症状に応じて、特に重症度の高い患者に、ステロイドパルス療法、免疫抑制薬が使用されていた。

#### E. 結論

○PANは中高齢者に好発し、多彩な臨床症状を呈する。臨床所見と病理学的所見を合わせて診断されることが多く、臓器症状や重症度に応じて治療選択がなされている。本邦におけるPANの特徴を解析し得た。

#### F. 健康危険情報

○なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

・Kaichi Kaneko, Kotaro Shikano, Mai Kawazoe, Shinichi Kawai, Toshihiro Nanki. Efficacy of denosumab for osteoporosis in patients with rheumatic diseases. Internl. Med. (in press)

・Kenji Nagasaka, Shinya Kaname, Koichi Amano, Masaru Kato, Yasuhiro Katsumata, Yoshinori Komagata, Ken-Ei Sada, Eiichi Tanaka, Naoto Tamura, Hiroaki Dobashi, Toshihiro Nanki, Yasuaki Harabuchi, Masashi Bando, Sakae Homma, Takashi Wada, Masayoshi Harigai. Nation-wide survey of the treatment trend of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan using the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare Database. Mod. Rheumatol. (in press)

・Naoto Tamura, Takanori Azuma, Kenta Misaki, Rei Yamaguchi, Fuminori Hirano, Eiji Sugiyama, Daisuke Kanai, Yohko Murakawa, Motohiro Oribe,

Takahito Kimata, Kazutoshi Aoki, Tomoko Sugiura, Koji Takasugi, Yuya Takakubo, Yasuyuki Tomita, Takeo Isozaki, Toshihiro Nanki, Naoki Katsuyama, Takanori Kuroiwa, Hideto Oshikawa, Motohide Kaneko, Hiroshi Fujinaga, Kiwamu Saito, Eiichi Tanaka, Eisuke Inoue, Yuri Yoshizawa, Shigeru Matsumoto, Hisashi Yamanaka, Masayoshi Harigai. Effectiveness and safety of subcutaneous abatacept in biologic-naïve RA patients at week 52: A Japanese multicenter investigational study (ORIGAMI Study). Mod. Rheumatol. (in press)

・Mai Kawazoe, Toshihiro Nanki, Noboru Hagino, Noriko Ikegaya, Satoshi Ito, Masanari Kodera, Naoko Nakano, Miki Suzuki, Shinya Kaname, Masayoshi Harigai. Clinical characteristics of patients with polyarteritis nodosa based on a nationwide database in Japan. Mod. Rheumatol. (in press)

・Suguru Honda, Ryoko Sakai, Eisuke Inoue, Masako Majima, Naoko Konda, Hideto Takada, Mari Kihara, Nobuyuki Yajima, Toshihiro Nanki, Kazuhiko Yamamoto, Tsutomu Takeuchi, Masayoshi Harigai. Association of methotrexate use and lymphoproliferative disorder in patients with rheumatoid arthritis: Results from a Japanese multi-institutional retrospective study. Mod. Rheumatol. 32: 16-23, 2022.

・Mai Kawazoe, Mari Kihara, and Toshihiro Nanki. Antirheumatic drugs against COVID-19 from the perspective of rheumatologists. Pharmaceuticals. 14: 1256, 2021.

・Tomoaki Ishigami, Toshihiro Nanki, Takuya Sugawara, Kotaro Uchida, Hiroyuki Takeda, Tatsuya Sawasaki, Lin Chen, Hiroshi Doi, Kentaro Arakawa, Sae Saigo, Ryusuke Yoshimi, Masataka Taguri, Kazuo Kimura, Kiyoshi Hibi,



Hiromichi Wakui, Kengo Azushima, Kouichi Tamura and on behalf of ORACLE Arthritis Investigators Rationale and Design of the Orenicia Atherosclerosis and Rheumatoid Arthritis Study (ORACLE Arthritis Study): Implications of biologics against rheumatoid arthritis and the vascular complications, subclinical atherosclerosis. *Methods Protoc.* 4: 83, 2021.

•Sei Muraoka, Zento Yamada, Mai Kawazoe, Wataru Hirose, Hajime Kono, Shinsuke Yasuda, Yukiko Komano, Hiroshi Kawano, Toshihiko Hidaka, Shusaku Nakashima, Tsuyoshi Kasama, Tamio Teramoto, Toshihiro Nanki, and the ABT-ATS study group. Abatacept is efficacious in the treatment of older patients with csDMARD-refractory rheumatoid arthritis: a prospective, multicenter, observational study. *Rheumatol. Ther.* 8: 1585-1601, 2021.

•Wataru Hirose, Masayoshi Harigai, Koichi Amano, Toshihiko Hidaka, Kenji Itoh, Kazutoshi Aoki, Masahiro Nakashima, Hayato Nagasawa, Yukiko Komano, Toshihiro Nanki, for the TOF-ABT Study Group. Impact of the HLA-DRB1 shared epitope on responses to treatment with tofacitinib or abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 23: 228, 2021.

•Sei Muraoka, Kaichi Kaneko, Kaori Motomura, Junko Nishio, Toshihiro Nanki. CX3CL1/fractalkine regulates the differentiation of human peripheral blood monocytes and monocyte-derived dendritic cells into osteoclasts. *Cytokine.* 146: 155652, 2021.

•Yoshiya Tanaka, Tsutomu Takeuchi, Hisashi Yamanaka, Toshihiro Nanki, Hisanori Umehara, Nobuyuki Yasuda, Fumitoshi Tago, Yasumi Kitahara, Makoto Kawakubo, Kentaro Torii,

Seiichiro Hojo, Tetsu Kawano, Toshio Imai. A phase 2 Sstudy of E6011, an anti-fractalkine monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis inadequately responding to biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod. Rhumatol.* 31: 783-789, 2021.

•Satoshi Yajima, Takashi Suzuki, Yoko Oshima, Fumiaki Shiratori, Kimihiko Funahashi, Shinichi Kawai, Toshihiro Nanki, Sei Muraoka, Yoshihisa Urita, Yoshihisa Saida, Shinichi Okazumi, Yuko Kitagawa, Yuki Hirata, Hirotoshi Hasegawa, Koji Okabayashi, Masahiko Murakami, Takeshi Yamashita, Rei Kato, Hisahiro Matsubara, Kentaro Murakami, Yasuaki Nakajima, Hironobu Sugita, Martin Klammer, Hideaki Shimada. New assay system Elecsys Anti-p53 to detect serum anti-p53 antibodies in esophageal cancer patients and colorectal cancer patients: multi-institutional study. *Ann. Surg. Oncol.* 28: 4007-4015, 2021.

•Mai Kawazoe, Kaichi Kaneko, Toshihiro Nanki. Glucocorticoid therapy suppresses Wnt signaling by reducing the ratio of serum Wnt3a to Wnt inhibitors, sFRP-1 and Wif-1. *Clin. Rheumatol.* 40: 2947-2954, 2021.

•Satoshi Mizutani, Junko Nishio, Kanoh Kondo, Kaori Motomura, Zento Yamada, Shotaro Masuoka, Soichi Yamada, Sei Muraoka, Naoto Ishii, Yoshikazu Kuboi, Sho Sendo, Tetuo Mikami, Toshio Imai, Toshihiro Nanki. Treatment with an anti-CX3CL1 antibody suppresses M1 macrophage infiltration in interstitial lung disease in SKG mice. *Pharmaceuticals.* 14: 474, 2021.

•Eisuke Tanaka, Sei Muraoka, Toshihiro Nanki. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *Toho J Med.* 7: 1-10, 2021.

•Yoshiya Tanaka, Tsutomu Takeuchi, Hisashi Yamanaka, Toshihiro Nanki, Hisanori Umehara,

Nobuyuki Yasuda, Fumitoshi Tago, Yasumi Kitahara, Makoto Kawakubo, Kentaro Torii, Seiichiro Hojo, Tetsu Kawano, Toshio Imai. Efficacy and safety of E6011, an anti-fractalkine monoclonal antibody, in patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Arthritis Rheumatol.* 73: 587-595, 2021.

・Satoshi Mizutani, Hitoshi Koderu, Yoshiko Sato, Toshihiro Nanki, Shunji Yoshida, Hidetaka Yasuoka. Clinical effectiveness of iguratimod based on real-world data of patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 40: 123-132, 2021.

## 2. 学会発表

・山田善登、本村香織、西尾純子、南木敏宏。間質性肺炎における細胞老化機構の関与。第8回日本リウマチ学会ベーシックリサーチカンファレンス。東京、2021/11.

・Mai Kawazoe, Toshihiro Nanki, Noboru Hagino, Noriko Ikegaya, Satoshi Ito, Masanari Koderu, Naoko Nakano, Miki Suzuki, Shinya Kaname, and Masayoshi Harigai. Clinical characteristics of patients with polyarteritis nodosa based on a nationwide database in Japan. 第23回 Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress. Kyoto, Japan, 2021/8.

・Hideto Kameda, Keiichiro Nishida, Toshihiro Nanki, Akira Watanabe, Yukiya Oshima, Shigeki Momohara. Safety and Effectiveness of Certolizumab Pegol in Rheumatoid Arthritis Patients in Real-Life Settings: 3-Year Results of Japanese Post-Marketing Surveillance Study. 第23回 Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress. Kyoto, Japan, 2021/8.

・森信好、南木敏宏、川畑宣勲、尾崎凌斗、大曲貴夫。重症 COVID-19 肺炎患者を対象としたトシリズマブの国内第 III 相臨床試験 (J-COVACTA 試験) 成績。第 95 回日本感染症学会、第 69 回日本化学療法学会。横浜、2021/5.

・木原まり、杉原毅彦、佐藤碧、金子礼志、村岡成、大島至郎、南木敏宏。日本におけるリウマチ性疾患を基礎に有する COVID-19 患者の臨床的特徴: Global Rheumatology Alliance レジストリを用いた国内多施設共同観察研究結果。第 65 回日本リウマチ学会総会。神戸、2021/4.

・南木敏宏。COVID-19 に対する免疫応答。シンポジウム「COVID-19 と免疫・炎症」。第 65 回日本リウマチ学会総会。神戸、2021/4.

・亀田秀人、西田圭一郎、南木敏宏、桃原茂樹。実臨床におけるセルトリズマブペゴルの安全性と有効性: 市販後調査のサブグループ解析。第 65 回日本リウマチ学会総会。神戸、2021/4.

・佐藤洋志、西尾純子、入田泉、小柴慶子、山田善登、増岡正太郎、水谷聡、山田壯一、川添麻衣、渡邊萌理、村岡成、林智樹、脇谷理沙、土橋浩章、廣瀬恒、南木敏宏。初発 SLE 患者における腸内細菌叢プロファイルの解析。第 65 回日本リウマチ学会総会。神戸、2021/4.

・山田善登、西尾純子、水谷聡、佐藤洋志、村岡成、南木敏宏。間質性肺炎における常在細菌叢の関与機構。第 65 回日本リウマチ学会総会。神戸、2021/4.

・水谷聡、西尾純子、山田善登、増岡正太郎、山田壯一、村岡成、石井直人、久保井良和、今井俊夫、南木敏宏。CX3CL1 阻害による関節リウマチ関連間質性肺疾患の治療効果の検討。第 65 回日本リウマチ学会総会。第 65 回日本リウマチ学会総会。神戸、2021/4.

・川添麻衣、入田泉、小柴慶子、山田善登、増岡正太郎、水谷聡、山田壯一、渡邊萌理、佐藤洋志、村岡成、西尾純子、南木敏宏。ループス腎炎におけるミコフェノール酸モフェチルの長期有効性の

検討。第 65 回日本リウマチ学会総会。神戸、2021/4.

・村岡成、山田善登、廣瀬恒、河野肇、保田晋助、南木敏宏。csDMARDs で効果不十分な高齢と若年の関節リウマチ患者におけるアバタセプトの有効性の検討。第 65 回日本リウマチ学会総会。神戸、2021/4.

・廣瀬恒、針谷正祥、天野宏一、日高利彦、伊藤健司、青木和利、中島正裕、長澤逸人、駒野有希子、南木敏宏。関節リウマチ患者において shared epitope がトファシチニブとアバタセプト治療効果に与える影響の検討。第 65 回日本リウマチ学会総会。神戸、2021/4.

H. 知的財産権の出願・登録

なし。

## リツキシマブ使用 ANCA 関連血管炎患者前向きコホート研究 (RemIRIT)

研究分担者 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 本研究の目的は、本邦における MPA と GPA に対する RTX の有効性および安全性の検討と治療成績の向上である。方法は前向きコホート研究で、研究班参加者の所属施設およびその関連施設において、RTX を使用する全ての MPA、GPA 患者を登録した。治療方針への介入はなく治療内容は主治医が決定した。観察期間は2年間とした。79例(30GPA、49MPA)が登録され、75例が寛解導入治療、4例が寛解維持治療であった。6か月までに75例中53例(71%)が寛解を達成し、2例が6か月までに再燃した。重篤有害事象(SAE)が24例(37%)37件、死亡が9例(12%)で認められ、いずれも寛解導入治療の症例であった。SAEのうち重篤感染症(SAI)が最多で21件であった。寛解導入治療において寛解達成に関連する因子は認められなかったが、寛解達成と比較すると寛解未達成ではSAE、SAI、死亡の割合が多かった。寛解導入治療例においてSAIと関連する因子を検討すると、「75歳以上」、「呼吸器疾患合併あり」がハザード比3.49(1.29-9.74)、3.53(1.31-9.53)で抽出された。寛解維持治療でRTXが投与された4例は6か月間寛解を維持し、SAEおよび死亡はなかった。MPAとGPAに対するRTXを用いた寛解導入治療において、感染リスク因子を複数有する患者への最適な治療法の検討と開発が必要である。

### A. 研究目的

顕微鏡的多発血管炎(MPA)および多発血管炎性肉芽腫症(GPA)に対するリツキシマブ(RTX)の有効性が海外から報告され、本邦でも保険収載されている。しかし、本邦ではMPA、GPAを対象としたRTXの治験は行われておらず、血管炎治療におけるRTXの情報が不足している。厚労省難治性血管炎に関する調査研究班およびAMED難治性血管炎のエビデンス構築のための戦略的研究班が中心となり、本邦におけるMPAとGPAに対するRTXの有効性および安全性の検討と治療成績の向上を目的として、本研究が開始された。

### B. 研究方法

研究班参加者の所属施設およびその関連施設において、RTXを使用する全てのMPA、GPA患者を登録した。登録期間は2015年12月から2017年12月まで、観察期間は2年間であり、人口統計学的特性、症状、検査、治療、有効性・安全性に関するデータを収集した。治療方針への介入はなく治療内容は主治医が決定した。RTX開始時のバーミンガム血管炎活動性スコア(BVAS)>0を寛解導入治療、BVAS=0を寛解維持治療とした。MPA、GPAに対する初回治療開始から2週間以内のRTX投与を初回寛解導入、それ以外をその他の寛解導入、と定義した。主要アウトカムは寛解到達率とし、少なくとも1ヵ月以上の間隔をあけた2回の評価

での BVAS=0 を寛解と定義した。今回は 6 か月までの期間について検討した。

統計学的解析について、カテゴリーごとの比較に関してはカイ 2 乗検定および Fisher's exact test を、連続変数の比較は Mann-Whitney U 検定を用いた。寛解に関連する因子、重篤感染症のリスク因子の検討では Cox 比例ハザード解析を用いた。生存曲線は Kaplan-Meier 法で表記し、2 群間の比較では log-rank 検定が用いられた。p<0.05 を有意差とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、文部科学省、厚生労働省によって作成された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年 4 月 1 日施行、平成 29 年 2 月 28 日一部改正)、ならびにヘルシンキ宣言(2013 年改訂)に従って実施された。個々の患者からの written consent が得られた。研究は、University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry に登録された(UMIN000020329)。

## C. 研究結果

### 1. 参加者

82 例が登録され、79 例がリツキシマブによる治療を受けた。75 例が寛解導入治療、4 例が寛解維持治療に分類された。寛解導入治療を受けた 75 例のなかで、6 か月までに 17 例が観察中止となった。6 か月時点での継続例は、58 例であった。観察中止の理由は、死亡(n=9)、転院(n=4)、有害事象(n=3)、原疾患の悪化(n=1)であった。寛解維持治療の 4 例は、6 か月間、観察が継続された。

### 2. 患者背景

RTX 開始時の患者背景を Table 1 に示した。寛解導入治療群は、年齢は中央値で 73 歳、男性 30.7%、体重は 49.7kg、初回寛解導入での RTX 使用は 38.7%であった。MPO-ANCA 陽性 78.7%、PR3-ANCA 陽性 22.7%であり、MPA が 29 人(61.3%)であった。BVAS 以外の呼吸器疾患の合併を 23 人(28%)に認め、潜在性肺結核 6、間質性肺炎 4、非定型抗酸菌症 4、COPD3、気管支喘息 3、気管支

拡張症 2、肺アスペルギルス症 1 が含まれていた。

寛解導入治療の 75 例では、BVAS の中央値(四分位範囲)は 12(5-18)で、63.7%に腎症状が認められた。血清 Cr、eGFR の中央値(四分位範囲)は各々 1.05(0.72-1.89)mg/dL、45(24-73)mL/min/1.73m<sup>2</sup>であった。48%に呼吸器症状が、34.7%に神経症状が認められた。

### 3. 治療

寛解導入治療では、375 mg/m<sup>2</sup>の 4 回投与が 53%、1000 mg の 2 回投与が 4%であった。これ以外にも多くの投与パターンがあった(Table 1)。寛解維持治療でも複数の投与法が認められた。寛解導入治療では RTX 開始時のグルココルチコイド〔中央値(四分位範囲)〕は、プレドニゾロン換算で 30 mg/day(25-45)、0.63 mg/kg(0.47-0.93)、3 か月までの GC パルスの併用は 13%であった。寛解導入治療における経過中の GC 投与量は、3 か月後 12.5mg/day(9-15)、6 か月後 10mg/day(7-10)であった。

### 4. 主要アウトカム

寛解導入治療では、6 か月までに寛解到達した症例は 53 例(70.1%)、6 か月時点での寛解は 50 例(66.7%)であった。初回寛解導入治療では 29 例中 21 例(72.4%)、それ以外の導入では 46 例中 32 例(69.6%)が寛解を達成した。両群で寛解達成割合の差はなかった。また、MPA の寛解達成割合は 46 例中 31 例(67.4%)、GPA のそれは 29 例中 22 例(75.9%)であった。統計学的な差は認めなかった。

寛解維持治療の 4 例は、いずれも 6 か月まで寛解を維持した。

### 5. 副次的アウトカム

#### ①再燃

寛解導入治療では、寛解達成者のうち、6 か月までに 2 例が再燃した。1 例は肺結節の増大であり、治療は強化しなかった。1 例は全身倦怠感と血清 CRP 上昇がみられ PSL を増量した。2 例ともに 6 か月時点では非寛解であった。

## ②重篤有害事象とその内容

寛解導入治療において、重篤有害事象が 24 例 (32%) に 37 件認められた。100 人年あたり、114.3 件であった。死亡は 9 例 (12%) で、100 人年あたり 27.8 人、重篤感染症は 16 例 (21%) 21 件で、100 人年あたり 64.9 であった。寛解維持治療では、重篤有害事象はなかった。

重篤有害事象の内容と件数を Table 2 に示した。重篤感染症が 20 件で最多であった。このほか、心血管系疾患、悪性腫瘍がみられた。死亡は 9 例であり、6 例が感染症により死亡した。その他の死因は、心血管障害、消化管潰瘍、多臓器不全、原疾患の悪化であった。重篤有害事象の発生割合および発生率を、初回寛解導入とそれ以外の寛解導入との間で、あるいは、MPA と GPA との間で比較したが、差はなかった。

重篤感染症では、敗血症、ニューモシスチス肺炎、CMV 感染症が各々 3 件であった。このほか、細菌感染、真菌感染、ウイルス感染が認められた。

## ③寛解導入治療における寛解達成に関連する因子および競合アウトカムの検討

寛解導入治療を行った 75 例を、寛解達成、寛解未達成にわけ、両群の患者背景を比較した。呼吸器疾患の合併割合 (%) (18.9 versus 50)、Hemoglobin(g/dL) (10.7 versus 9.2)、血清 Cr (mg/dL) (0.967 versus 1.33)、eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) (51.02 versus 36.02)、GC パルス併用割合 (%) (7.5 versus 20.6) に関して両者で有意差がみられた。RTX 使用法はグループ間で差はなかった。両群で差が認められた因子について寛解達成との関連を Cox 比例ハザード解析で検討したが、いずれも有意なリスク因子とはならなかった。一方、競合アウトカムとなる可能性のある因子について、寛解達成、未達成で発生割合をみると、重篤有害事象 (%) (22.6 versus 54.5)、重篤感染症 (%) (11.3 versus 45.4)、死亡 (%) (1.9 versus 36.4) であり、両群で明らかな有意な差が認められた。

## ④寛解導入治療における重篤感染症のリスク因子検討

寛解導入治療を行った 75 例を、重篤感染あり、重篤感染なし、に分け、患者背景を比較した。重篤感染あり群は、高齢で、呼吸器疾患合併割合が高かった。また、重篤感染あり群では、血清 Cr が有意に高く、eGFR が有意に低く、RTX 開始時の GC 投与量が多かった。

このなかで、「75 歳以上」および「呼吸器疾患合併あり」の 2 つの因子を用いて重篤感染症のリスクを検討したところ、「75 歳以上」の「75 歳未満」に対するハザード比は 3.49 (1.29-9.74)、「呼吸器疾患合併あり」の「なし」に対するハザード比は 3.53 (1.31-9.53) であった。リスク因子数ごとの重篤感染症の非発生率に関して、2 つのリスクをもつ群は、リスクなし群、あるいはリスク 1 つの群と比べてイベント発生までの期間が有意に短かった (Figure 1)。さらに、リスク因子数ごとの寛解到達割合は、リスクなしについては 35 人中 28 人 (80%)、リスク 1 つで 30 人中 21 人 (70%)、リスク 2 つで 10 人中 4 人 (40%) となり、リスク因子が増えるごとに寛解到達割合は減少した。

血清 Cr (1.25)、eGFR (30)、GC35mg/day をそれぞれ追加して同様の検討を行ったが、リスク因子とはならなかった。

## D. 考察

日本全国の専門施設における MPA、GPA に対する RTX の寛解導入治療において、寛解達成割合は 70.1% であった。これは、以前研究班が行った RemIT-JAV 研究の寛解率 (86%) よりも低かった。理由として、selection bias の可能性が考えられる。研究開始時は専門施設でも RTX を用いた治療は一般化されておらず、RTX が選択される時点で治療抵抗性や CY による合併症が想定された可能性がある。一方、MPA、GPA における治療抵抗性のリスク因子として、高齢、女性、血清 Cr 高値、PR3-ANCA 陽性が報告されている。本研究の参加者は RemIT-JAV のそれと比較して、高齢だが Cr は低

く、既存のリスク因子では寛解率の違いを説明することはできなかった。

安全性に関して、6 か月までの 100 人年あたりの重篤有害事象、重篤感染症、死亡率は、各々 114.3 件 (95%CI: 83.0-157.6), 64.9 件 (95%CI: 42.5-99.2)、27.8 人 (95%CI: 14.6-52.9) であった。重篤感染症、死亡の発生に着目すると、本研究の結果は RemIT-JAV 研究の結果〔重篤感染症: 87.6 (95%CI: 67.9-93.6)〕〔死亡: 14.0 (95%CI: 8.4-22.3)〕と大きな差がなかった。寛解導入治療における ST 合剤併用は本研究では 80%と低いこと、本研究および RemIT-JAV における開始時 GC 投与量は PSL 換算で 30 mg/日、41 mg/日であり RemIT-JAV と比較して GC 投与量が少ないにもかかわらず感染症発生率が同様であることから、RTX 投与においても感染症が多く発生することの認識と感染症の低減策が必要と考えられる。

本研究では、MPA、GPA に対する RTX 治療における寛解達成・阻害に関連する因子を検討したが、それらは認められなかった。しかし、寛解未達成では SAE、SAI の割合が高く、SAI と関連する因子として「75 歳以上」、「呼吸器疾患合併あり」が認められた。従って、RTX を治療に用いる場合、リスクを有する症例における SAI の低減策が寛解達成率の改善につながる可能性がある。

#### E. 結論

本邦の実臨床における MPA と GPA に対する RTX 治療の 6 か月までの有効性と安全性が明らかとなった。MPA と GPA に対する RTX を用いた寛解導入治療における寛解達成率の改善には安全性の向上が必要と考えられ、リスク因子を複数有する患者への最適な治療法の検討と開発が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

・Kenji Nagasaka, Shinya Kaname, Koichi Amano, Masaru Kato, Yasuhiro Katsumata, Yoshinori Komagata, Ken-Ei Sada, Eiichi Tanaka, Naoto Tamura, Hiroaki Dobashi, Toshihiro Nanki, Yasuaki Harabuchi, Masashi Bando, Sakae Homma, Takashi Wada, Masayoshi Harigai. Nation-wide survey of the treatment trend of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan using the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare Database. *Modern Rheumatology*. 2021. Oct 7;roab088. doi: 10.1093/mr/roab088. Online ahead of print

・長坂憲治. ANCA 関連血管炎に対するリツキシマブ治療. *腎と透析* 2021. 91 巻 450 ページ

・長坂憲治. ANCA 関連血管炎に伴う急速進行性糸球体腎炎. *リウマチ科* 2021. 66 巻 477 ページ

#### 2. 学会発表

・長坂 憲治, 佐田 憲映, 駒形 嘉紀, 馬嶋 雅子, 有村 義宏, 針谷 正祥. リツキシマブ使用 ANCA 関連血管炎患者前向きコホート研究 (RemIRIT). 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2021 年 4 月

#### H. 知的財産権の出願・登録

なし

Table 1 患者背景

	寛解導入治療, n=75	寛解維持治療, n=4
年齢, 歳	73 (64-76)	66.5
性別, 男性%	30.7	100
体重, kg	49.7 (43.5-59.7)	60.7
罹病期間, 月	0.9 (0.1-40)	56.9
初回寛解導入2週以内の RTX, %	38.7	—
MPO-ANCA 陽性歴, %	78.7	75
PR3-ANCA 陽性歴, %	22.7	25
MPA / GPA, %	61.3 / 38.7	75 / 25
過去6カ月の重篤感染既往, %	5.3	0
呼吸器疾患合併, %	28.0	50
BVAS, 点	12 (5-18)	0
全身症状, %	40	0
耳鼻咽喉症状, %	37.3	0
呼吸器症状, %	48	0
腎症状, %	63.7	0
神経症状, %	34.7	0
Hb, g/dL	10.5 (8.6-12.1)	13.6
血清Cr, mg/dL	1.05 (0.72-1.89)	0.88
CRP, mg/dL	0.46 (0.10-2.34)	0.07
IgG, mg/dL	1092 (799-1754)	1077
GC, PSL 換算 mg/日	30 (25-45)	11.2
GC, PSL 換算 mg/kg	0.63 (0.47-0.93)	0.18
GC パルス併用, %	13.3	0
CY 併用, %	2.7	0
CY 以外の免抑薬併用, %	16.0	50
ST 合剤併用, %	81.3	25
RTX 投与方法		
375mg/m <sup>2</sup> ×4, %	53.3	0
1000mg×2, %	4	25
375mg/m <sup>2</sup> ×2, %	24	50
375mg/m <sup>2</sup> ×1, %	9.3	0
その他, %	9.3	25

記載のない値は中央値(四分位範囲)で示した。

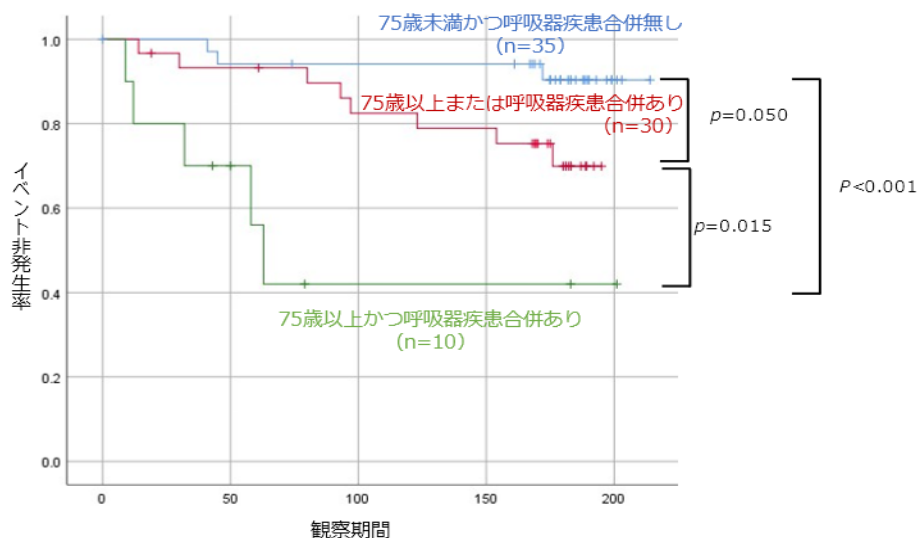


Table 2 重篤有害事象の内容と件数、死亡数

因果関係を否定できない有害事象	件数 (死亡数)
感染症	20 <sup>1)2) 3)4)5)6) 7)8)</sup> (6 <sup>1) 3)</sup> )
心筋梗塞	1 <sup>3)</sup> (1 <sup>3)</sup> )
大腸癌	1
脳梗塞	1 <sup>3)</sup> (1 <sup>3)</sup> )
多臓器不全	1 (1)
直腸潰瘍	1 <sup>1)</sup> (1 <sup>1)</sup> )
因果関係のない有害事象	件数 (死亡数)
発熱性好中球減少症・尿路感染	1
白血球減少症・好中球減少	2
心筋梗塞	1 <sup>5)</sup>
大腸癌	1 <sup>5)</sup>
意識障害	1 <sup>1)</sup>
上部消化管出血	1 (1)
原疾患の悪化	1 <sup>4)</sup> (1)
尿管結石嵌頓・腎不全	1
大腿骨頭壊死	2
頸椎症・坐骨神経痛	1

1) 意識障害・直腸潰瘍・敗血症, 2) PCP・HBV 再活性化, 3) PCP・心筋梗塞・脳梗塞, 4) CMV 血症・原疾患の悪化, 5) CMV 感染症・心筋梗塞・大腸癌, 6) 大腸菌菌血症・急性腎盂腎炎・被包化膿壊死部への感染, 7) 両下肢皮下感染症・敗血症性ショック, 8) 帯状疱疹・気管支肺炎

Figure 1 重篤感染症のリスク因子数と重篤感染症の非発生率



## ANCA 関連血管炎のゲノム解析

研究分担者 土屋尚之 筑波大学 医学医療系 分子遺伝疫学研究室 教授

研究要旨 日本人集団における ANCA 関連血管炎 (AAV) の疾患感受性や臨床所見に関連する遺伝的バリエーションの探索を行った。まず、当研究班より 2019 年に第 1 報を報告した、日本人 AAV のゲノムワイド関連研究 (GWAS) において MHC 領域に見いだされた、MPO-ANCA 陽性 AAV あるいは顕微鏡的多発血管炎 (MPA) との関連傾向を有する 13 個所の一塩基バリエーションについて、独立の患者・対照群による replication study を施行したところ、6 個所において関連が再現され、うち 1 個所では GWAS とのメタアナリシスによりゲノムワイド有意水準に到達する ( $P < 5.0E-08$ ) 関連が検出された。次に、GWAS データの解析により、日本人 AAV において間質性肺疾患合併の有無に関連する数の複数の候補領域を検出した。さらに、近年、ヨーロッパ系集団における好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) の GWAS により検出された感受性バリエーションを対象に、日本人 EGPA の関連解析を行い、MPO-ANCA 陽性 EGPA 群において *HLA-DRB1\*09:01*、*\*07:01* が関連するが、この関連は ANCA 陰性 EGPA 群では検出されないこと、EGPA 群全体では *TSLP* が関連することを見出し、両群における遺伝的背景の違いが確認された。

### A. 研究目的

ANCA 関連血管炎 (AAV) の疫学には、ヨーロッパ系集団と東アジア集団において明確な差異が認められる。日本を含む東アジア集団では、臨床分類では顕微鏡的多発血管炎 (MPA) が、ANCA の抗原特異性別では MPO-ANCA 陽性群が多くを占めること、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) の約半数が MPO-ANCA 陽性であること、予後に重大な影響を与える間質性肺疾患 (ILD) の合併率が高いことなどの特徴が認められる。この背景には遺伝素因の存在が想定され、東アジア集団を対象とする AAV のゲノム解析研究に一層の進展が求められている。

本研究は、厚生労働省「難治性血管炎に関する調査研究」班が収集してきた試料と臨床情報に基づき、日本人集団における AAV の発症や臨床所見に関連する遺伝的バリエーションを探索し、日本人に

おいて重要な分子標的やバイオマーカーの探索につなげることを目的に施行している。2021 年度は、以下の 3 つの課題を施行した。

課題 1) 当研究班において施行し、2019 年に第 1 報を報告した日本人 AAV に関するゲノムワイド関連研究 (GWAS) (Harigai et al., 2019 American College of Rheumatology) において、主要組織適合性遺伝子複合体 (major histocompatibility complex, MHC) 領域に、MPO-AAV とゲノムワイド有意水準 ( $P < 5.0E-08$ ) を満たす関連を示すバリエーションが検出されるとともに、 $P < 1.0E-04$  の関連傾向を示す多数のバリエーションが検出された。当研究班では、すでに候補遺伝子解析により、日本人 MPO-AAV において *HLA-DRB1\*09:01-DQB1\*03:03* ハプロタイプが疾患感受性に関連することをすでに

報告しているが(Tsuchiya et al., 2003, Kawasaki et al., 2016 ほか)、*MHC*領域にはこれ以外にも独立の機序で AAV 発症に関連する遺伝因子が存在する可能性が強く示唆される。本年度は、これらのバリエーションを対象に、GWAS とは独立の患者対照群の解析を加え、再現性を検証するとともに、GWAS とのメタアナリシスを行った。

課題 2) これまでに候補遺伝子アプローチにより、AAV における ILD 合併の有無に *MUC5B* 上流の SNV rs35705950 が有意に関連することを報告した(Namba et al., 2019)が、このリスクアレル頻度は日本人集団においてヨーロッパ系集団よりも著しく低く、日本人集団における ILD 合併率の高さを説明することはできないことから、他の遺伝因子の存在が示唆される。本研究では、これまでの日本人 AAV の GWAS データを利用し、AAV における ILD 合併の有無に関連する候補領域の探索を行った。

課題 3) 近年、ヨーロッパ系集団における GWAS により、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA) 関連バリエーションが報告され、MPO-ANCA 陽性 EGPA と ANCA 陰性 EGPA に遺伝的背景の違いがあることが示唆された(Lyons et al., 2019)。本研究では、ヨーロッパ系集団における GWAS で見いだされた EGPA 関連遺伝子のうち、最も強い関連が報告された *HLA-class II* と *TSLP* 遺伝子につき、日本人集団における関連を検討した。

## B. 研究方法

課題 1) 日本人 AAV を対象とする GWAS (Harigai et al., 2019ACR) において、MPO-ANCA 陽性 AAV (MPO-AAV) あるいは MPA との関連傾向( $P < 1.0E-04$ ) が検出された、*MHC* 領域に位置する 13 個所の SNV を対象に、独立の MPO-AAV あるいは MPA 139 検体を対象に replication study を行った。対照群としては、東北メディカルメガバンク機構より公開

されている 8390 名の日本人アレル頻度データ(jMorp 8. 3KJPN)、および当研究室においてリクルートした 788 名の健常日本人群の解析を行った。多重比較の補正のため、FDR Q 値 $<0.1$  を replication study における有意水準と設定した。次に、replication study のデータと GWAS データとのメタアナリシスを施行し、ゲノムワイド有意水準( $P < 5.0E-08$ )に到達する SNV が存在するか否かを検討した。

課題 2) 日本人集団における AAV の GWAS データ(Harigai et al., 2019ACR)に基づき、AAV 群において間質性肺疾患(ILD)がある群とない群の比較を行い、ILD 合併に関連する候補領域の選定を行った。

課題 3) ヨーロッパ系集団における EGPA の GWAS によって同定された感受性遺伝子のうち、最も強い関連が検出された *HLA-class II* 領域から *HLA-DRB1*、*DQB1* と、*TSLP*rs1837253 の関連を、日本人 EGPA 患者 81 例を対象に検討した。対照群として、*HLA* 解析には 786 例の日本人健常対照群データ、*TSLP* 解析には jMorp 8. 3KJPN のデータを使用した。

## (倫理面への配慮)

筑波大学医学医療系医の倫理審査委員会(承認番号 122(3)、189、227、268) および共同研究機関倫理委員会の承認を得た研究計画に基づき、研究参加者のインフォームド・コンセントを得て研究を実施した。

## C. 研究結果

課題 1) GWAS において  $P < 1.0E-04$  を示した 13 個所の SNV は、*MHC-class II* 領域、*class III* 領域から *class I* 領域のセントロメア側にかけて分布していた。これらのうち、6 個所において、replication study 単独で有意な関連が検出され

た。うち1個所において、GWASとのメタアナリシスにより、ゲノムワイド有意水準に到達する関連が検出された。これらのSNVの関連は、*DRBI\*09:01*による調整後も残存し、*DRBI\*09:01*との連鎖不平衡のみでは説明しがたいと考えられた。これらは非翻訳領域に位置し、一部は*HLA*遺伝子や*CAA*遺伝子などの発現に影響するeQTLであった。

課題2) AAVにおけるILDの有無に $P < 1.0E-04$ の関連を示した領域が10領域程度検出された。それらの多くは過去に特発性肺線維症等との関連が検出されていない領域であるが、免疫制御や線維化に関連する可能性が考えられる機能を有する遺伝子を含む領域が複数存在していた。

課題3) MPO-ANCA陽性EGPA群において、*HLA-DRBI\*07:01*、*\*09:01*の有意な増加が観察されたが、ANCA陰性EGPA群では関連は検出されなかった。*TSLP*rs1837253においては、MPO-ANCA陽性EGPA群、ANCA陰性EGPA群にいずれにおいてもCアレルの増加が検出され、ヨーロッパ系集団における結果が日本人集団においても確認された。

#### D. 考察

課題1) *MHC*領域では、*HLA-DRBI\*09:01-DQBI\*03:03*ハプロタイプに加え、これとは独立にMPO-AAVやMPAの疾患感受性に寄与する複数の遺伝因子が存在する可能性が示唆された。このことから、特異的抗原ペプチドの提示のみならず、*MHC*領域にコードされるいずれかの遺伝子の発現制御も発症に関与する可能性が示唆された。今後、さらにサンプルサイズを増やして、独立の遺伝因子を特定する計画である。

課題2) AAV患者群において、ILD合併の有無に関連する遺伝因子の候補が複数検出された。いずれにおいても、過去に特発性肺線維症との関連は報告されていないが、機能的にILDとの関連が考え

られる複数の遺伝子が候補領域に位置している。今後、これらの領域のバリエーションを対象に、独立のILD合併および非合併AAV群について関連解析を施行し、有意な関連を示すバリエーションの検出を試みる。

また、AAV自体とILDの病態形成経路に共通性が示唆されることから(Kawasaki et al., *Arthritis Res Ther* 2020)、ILD合併AAVと健常対照群の比較も合わせて検討する。

課題3) ヨーロッパ系集団同様、MPO-ANCA陽性EGPA群とANCA陰性EGPA群の遺伝因子が異なることが、日本人集団における解析からも支持された。今後、さらにサンプルサイズを増やし、確認を行うとともに、日本人集団におけるEGPAのGWASも検討することが必要と考えられる。

#### E. 結論

日本人集団AAVにおけるゲノム解析により、*MHC*領域における複数の独立のMPO-AAV関連バリエーションの存在が示唆された。また、AAVにおけるILD合併の有無に関連する候補領域が複数検出された。さらに、日本人EGPAにおいても、MPO-ANCA陽性群とANCA陰性群において、一部の遺伝因子に差異が存在し、MPO-ANCA陽性EGPAにおいては*HLA-DRBI\*09:01*、*\*07:01*が関連し、EGPA群全体では*TSLP*が関連することが検出された。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 土屋尚之、川崎 綾：ANCA関連血管炎の遺伝的背景-日本人集団における知見. 臨床免疫・アレルギー科 2021; 76(4): 377-385.
- 土屋尚之、川崎 綾：ANCA関連血管炎のゲノム解析. 腎と透析 2021; 91(3), 439-443.

## 2. 学会発表

- 川崎綾、佐田憲映、山縣邦弘、槇野博史、有村義宏、針谷正祥、土屋尚之。MPO-ANCA 陽性血管炎における HLA-class II アリルと再燃の関連。第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2021. 4. 26-2021. 4. 28、神戸（ハイブリッド開催）
- 土屋尚之。HLA 多様性とリウマチ性疾患の関連。第 29 回日本組織適合性学会大会、2021. 9. 3、web 開催、教育講演 (Advanced Stage)。
- 川崎綾、土屋尚之。ANCA 関連血管炎の遺伝的背景。第 51 回日本腎臓学会東部学術大会、2021. 9. 25、Web 開催。

## H. 知的財産権の出願・登録

該当なし

# 【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

令和3年度 臨床病理分科会活動報告

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 病理診断科 教授

研究協力者：

池田 栄二 山口大学 大学院医学系研究科 病理形態学講座 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 の大型血管病変の病理学的特徴、AAV の上気道生検組織の病理学的特徴、PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴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。また、ウェブ版血管炎病理アトラスの英文化を行った。今年度は10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、未報告であった1件を合わせて9件を報告した（2件実施中）。GCA の大動脈炎病変の特徴として、1) 多核巨細胞を含む炎症病変が大動脈中膜の中層に帯状に広がる、2) 大動脈栄養血管に沿った炎症所見は乏しく外膜の線維化に乏しい、の2点が挙げられた。AAV の上気道生検組織の特徴として、1) 筋性動・静脈炎、2) 筋性動・静脈の閉塞、の2点が挙げられた。人工知能を用いた解析により、罹患血管そのもののみならず、罹患血管周囲の浸潤炎症細胞や結合組織も、PAN と皮膚動脈炎の鑑別根拠になる可能性が示唆された。FFPE 切片に対する IgA 蛍光抗体法は1次抗体を24時間反応させ、間接法を施行するのが最適であると考えられた。また、ウェブ版血管炎病理アトラスを英文化した Expert Perspectives on Pathological Findings in Vasculitis を作成し、論文投稿中である。

## 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の運用
2. 血管炎病理学的所見における未解明問題への取り組み
  - 1) GCA の大型血管病変の病理学的特徴の解明
  - 2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴の解明
  - 3) PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違の同定
  - 4) FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出
3. ウェブ版血管炎病理アトラスの英文化

### (倫理面への配慮)

人を対象とする生命科学・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の運用  
10 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、未報告であった 1 件を合わせて 9 件を報告した (2 件実施中；表 1)。
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  
GCA の大動脈炎病変の特徴として、1) 多核巨細胞を含む炎症病変が大動脈中膜の中層に帯状に拡がる、2) 大動脈栄養血

管に沿った炎症所見は乏しく外膜の線維化に乏しい、の 2 点が挙げられた。【詳細はワーキンググループ座長 菅野祐幸の分担研究報告書を参照】

- 2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴の解明

AAV の上気道生検組織の特徴として、1) 筋性動・静脈炎、2) 筋性動・静脈の閉塞、の 2 点が挙げられた。【詳細はワーキンググループ座長 宮崎龍彦の分担研究報告書を参照】

- 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

人工知能を用いた解析により、罹患血管そのもののみならず、罹患血管周囲の浸潤炎症細胞や結合組織も、PAN と皮膚動脈炎の鑑別根拠になる可能性が示唆された。【詳細はワーキンググループ座長 石津明洋の分担研究報告書を参照】

- 4) FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出

FFPE 切片に対する IgA 蛍光抗体法は 1 次抗体を 24 時間反応させ、間接法を施行するのが最適であると考えられた。【詳細はワーキンググループ座長 高橋 啓の分担研究報告書を参照】

3. ウェブ版血管炎病理アトラスの英文化

ウェブ版血管炎病理アトラスを英文化した Expert Perspectives on Pathological Findings in Vasculitis を作成し、論文投稿中。

## D. 考察

血管炎病理診断コンサルテーションを実施する過程で浮き彫りになってきた血管炎病理学的所見における 4 つの未解明問題に対し、ワーキンググループを結成して取り組んできた。その成



果は着実に得られつつある。また、Expert Perspectives on Pathological Findings in Vasculitis を英文論文として公表することは、実地臨床医ならびに実地病理医の血管炎診療の一助になる。

#### 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) 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.
- 2) Ota H, Sato C, Igarashi A, Inoue S, Masuda S, Ishizu A, Watanabe M. Spontaneously regressed granulomatosis with polyangiitis: a case report. Respiratory Invest 59(3): 372-376, 2021.
- 3) Kawakami T, Tamura Y, 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 48(5):703-706, 2021.
- 4) Nishibata Y, Matsuzawa S, Satomura Y, Ohtsuka T, Kuhara M, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Neutrophil fixation protocols suitable for substrates to detect anti-neutrophil cytoplasmic antibodies by indirect immunofluorescence. Pathol Res Pract 228: 153661, 2021.
- 5) 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 27(8S): S710-S712, 2021.
- 6) Kawakami T, Okiyama N, Koderu M, Seishima M, Yamaguchi Y. The relationship between anti-phosphatidylserine/prothrombin complex IgM antibodies and cutaneous ulcers in patients with cutaneous vasculitis. J Dermatol 48(9): 1457-1458, 2021.
- 7) Usui J, Kawashima S, Sada K, Miyawaki Y, Nakazawa D, Itabashi M, Endo S, Endo T, Oda T, Ohya M, Kitagawa K, Nagasawa T, Hirahashi T, Hiromura K, Kawaguchi T, Takayasu M, Tsuboi N, Hirayama K, Muso E, Yumura W, Kaname S, Furuichi K, Okada H, Narita I, Committee of Clinical Practical Guideline for Rapidly Progressive Glomerulonephritis 2020. A digest of the evidence-based Clinical Practice Guideline for Rapidly Progressive Glomerulonephritis 2020. Clin Exp Nephrol 25(12): 1286-1291, 2021.
- 8) Takeuchi S, Kawakami T, Okano T, Shida H, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A, Kadono T. Elevated myeloperoxidase-DNA complex levels in sera of patients with IgA vasculitis. Pathobiology 89(1): 23-28, 2022.
- 9) Masuda S, Kato K, Ishibashi M, Nishibata Y, Sugimoto A, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Tsujino I, Ishizu A. Phorbol 12-myristate 13-acetate stimulation under hypoxia induces nuclear swelling with DNA outflow but not extracellular trap formation of neutrophils. Exp Mol Pathol 125: 104754, 2022.
- 10) Nishibata Y, Nonokawa M, Tamura Y, Higashi R, Suzuki K, Hayashi H, Masuda S, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Ishizu A. Possible implication of intermolecular epitope spreading in the production of anti-glomerular basement membrane antibody in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Clin Exp Rheumatol (in press)
- 11) Senda A, Sasai R, Kato K, Nishibata Y, Masuda S, Ishizu A, Takahara N. Involvement of Neutrophil

Extracellular Traps in the Pathogenesis of Glomerulonephritis in a Case of Systemic Lupus Erythematosus and Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Overlap Syndrome. Clin Exp Nephrol Case Rep (in press).

- 12) Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Yoshinari M, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. The presence of neutrophil extracellular traps in superficial venous thrombosis of Behcet's disease. J Dermatol (in press)
- 13) Iwama E, Yokoyama K, Ikeda T, Kawakami T. Incompetent saphenous vein in patients with lower leg dermatitis and cramps. J Cutan Immunol Allergy (in press)
- 14) Morita K, Yamamoto S, Ueda M, Taniguchi K, Nakai H, Minamiguchi S, Muso E, Yanagita M. A rare case of atypical ANCA-associated vasculitis without crescents overlapping with invasive pulmonary aspergillosis, successfully treated to remission with intravenous immunoglobulin therapy CEN Case Rep (in press)
- 15) 工藤孝司, 中沢大悟, 石津明洋. 好中球細胞外トラップと腎疾患. 日本腎臓学会誌 63(3): 265-273, 2021.
- 16) 石津明洋. 抗好中球細胞質抗体関連血管炎の病態形成メカニズム. アレルギー 70(5): 372-375, 2021.

## 2. 学会発表

- 1) Takahashi K. Histopathology of cardiovascular lesions in remote phase of Kawasaki disease -especially in relation to atherosclerosis-. The 13th International Kawasaki Disease Symposium.
- 2) Asakawa N, Oharaseki T, Makino H, Yokouchi Y, Miura N, Ohno N, Takahashi K. Syk inhibitor suppresses developing Kawasaki disease-like murine vasculitis induced by *Candida albicans* cell-wall polysaccharide. The 13th International Kawasaki Disease Symposium.
- 3) Oharaseki T, Asakawa N, Yokouchi Y, Makino H, Miura N, Ohno N, Takahashi K. Hyperlipidemia make the long-term prognosis of life poor in a murine model of Kawasaki disease vasculitis induced by *Candida albicans* water soluble fraction. The 13th International Kawasaki Disease Symposium.
- 4) Yokouchi Y, Makino H, Asakawa N, Oharaseki T, Takahashi K. Calcification of the coronary artery aneurysm in Kawasaki disease. The 13th International Kawasaki Disease Symposium.
- 5) 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. myosin light chain 6を認識する抗好中球細胞外トラップ(NETs)抗体は NETs 分解阻害活性を持つ. 第 65 回日本リウマチ学会.
- 6) 山田理紗, 高田秀人, 花岡成典, 勝又康弘, 石津明洋, 大原関利章, 針谷正祥. 肉芽腫性血管炎が病因として示唆された肥厚性硬膜炎の 1 例. 第 65 回日本リウマチ学会.
- 7) 益田紗季子, 西端友香, 田中 敏, 外丸詩野, 辻野一三, 石津明洋. 低酸素環境が好中球細胞外トラップ形成へ与える影響. 第 110 回日本病理学会.
- 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 120 回日本皮膚科学会総会.
- 9) 高橋真由美, 臼井丈一, 金子修三, 杉山 斉, 新田孝作, 和田隆志, 武曾恵理, 有村義宏, 榎野博史, 松尾清一, 山縣邦弘. RPGN 全国アンケート調査二次研究: IgA 腎症及び IgA 血管炎の生命・腎予後の検討. 第 64 回日本腎臓学会総会.

- 10) 川上民裕, 田村宥人, 董 宇鵬, 吉成未来, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. 抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体による皮膚血管炎動物モデルの完成. 第 85 回日本皮膚科学会東部支部学術大会.
- 11) 遠藤知美, 武曾恵理. ANCA 関連腎炎の病理予後予測. 第 50 回日本腎臓学会東部部会.
- 12) 川上民裕, 田村宥人, 董 宇鵬, 吉成未来, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. 抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体による皮膚血管炎動物モデルの完成. 第 70 回日本アレルギー学会学術大会.
- 13) 川上民裕, 田村宥人, 董 宇鵬, 吉成未来, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. ヒストン皮下注射と抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体静脈注射から完成した皮膚血管炎の動物モデル. 第 49 回日本臨床免疫学会総会.
- 14) 川上民裕, 董 宇鵬, 沖山奈緒子, 小寺雅也, 清島真理子, 長谷川稔, 山口由衣. 皮膚動脈炎患者における多施設共同の抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体測定. 第 85 回日本皮膚科学会東京支部学術大会.
- 15) 高橋 啓. 川崎病と病理組織学. 第 41 回日本川崎病学会.
- 16) 麻生里佳, 中沢大悟, 三好敦子, 上田雄翔, 西尾妙織, 外丸詩野, 石津明洋, 渥美達也. ANCA 関連血管炎における CD47・エフェロサイトシスの役割. 第 26 回日本血管病理研究会.
- 17) 田中 瑛, 河野裕夫, 藏澄宏之, 鈴木 亮, 濱野公一, 池田栄二. 胸部大動脈瘤および冠動脈瘤を呈した IgG4 関連疾患の一例. 第 26 回日本血管病理研究会.
- 18) 浅川奈々絵, 大原関利章, 牧野治樹, 横内 幸, 三浦典子, 大野尚仁, 高橋 啓. 川崎病類似血管炎マウスモデルにおける Syk 阻害薬の有効性について. 第 26 回日本血管病理研究会.
- 19) 柏 航, 加藤千恵次, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 川上民裕, 石津明洋. 結節性多発動脈炎と皮膚動脈炎の皮膚生検画像の人工知能による鑑別. 第 26 回日本血管病理研究会.
- 20) Kazuhiro Kobayashi, Maximilian Seidl, Faeq Husain-Syed, Mercedes Noriega, Tobias Huber, Victor Puelles, Hermann-Josef Gröne, Dominic Wichmann, Jan Spherhake, Tatsuhiko Miyazaki, Thorsten Wiech. Post-mortem kidney histopathological analysis in 94 patients with COVID-19 in Germany reveals high frequency of myoglobinuria. 第 26 回日本血管病理研究会.
- 21) 川上民裕, 横山華英, 池田高治, 高橋一夫, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. 東北医科薬科大学におけるベーチェット病診療の実態と皮膚生検標本を使用した NETs 免疫染色の検証. 第 4 回日本ベーチェット病学会.
- 22) 石津明洋. ANCA 関連血管炎の動物モデル. 第 3 回血管炎病因病態研究会.
- 23) 中沢大悟, 工藤孝司, 楠加奈子, 白鳥里佳, 西尾妙織, 外丸詩野, 石津明洋, 渥美達也. シクロフィリン D をターゲットとした ANCA 関連壊死性血管炎に対する新規治療薬の開発. 第 3 回血管炎病因病態研究会.
- 24) 宮崎龍彦, 新居俊典, 小林一博, 酒々井夏子, 松本宗和. 組換え近交系マウス腎炎・腎血管炎治療モデルを用いた治療抵抗性遺伝子座の解析. 第 3 回血管炎病因病態研究会.
- 25) 浅川奈々絵, 大原関利章, 牧野治樹, 横内 幸, 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モデルにおける Syk 阻害薬による血管炎抑制効果. 第 3 回血管炎病因病態研究会.
- 26) 伊藤吹夕, 津久井大輔, 大原関利章, 木村佳貴, 柳田たみ子, 岸フク子, 山河芳夫, 亀岡洋祐, 鈴木章一, 三浦典子, 大野尚仁, 高橋 啓, 河野 肇, 鈴木和男. カンジダ菌体抽出物 (CAWS) による川崎病モデルマウスへの抗

VAP2 抗体投与の有効性. 第 3 回血管炎病因  
病態研究会.

H. 知的財産権の出願・登録  
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	コンサルタンツ所見	
				A	B
VC038 (未報告分 の報告)	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?	c/w multiple aneurysm based on congenital matrix abnormality, NOS	Aneurysm of coronary artery due to fragility of internal elastic lamina
VC042	63	女	大動脈弁閉鎖不全症, 高血圧 上行大動脈置換術+大動脈弁形成術+ 左心耳切除→TAK?	c/w TAK	c/w TAK
VC043	49	男	2013年 肥厚性硬膜炎 2015年 鞍鼻, ANCA 陰性だが GPA と 診断 治療により改善したが、副鼻腔内占拠性 病変が 増大し、生検→GPA?	c/w GPA	c/w GPA
VC044	56	男	副鼻腔炎・喘息の既往あり 2019年 下肢対麻痺, 痙攣, 麻痺性イレ ウス 肉眼的血尿, 急速進行性腎障害, 血痰, 呼吸困難, CRP↑ 腎生検, 上部・下部消化管生検・肺生検 →EGPA?	No evidence of vasculitis	No evidence of vasculitis
VC045	64	女	2021年 発熱, 頭痛, 発語障害 左内頸動脈狭窄による脳梗塞 赤沈亢進, 血小板減少, 肝障害 側頭動脈エコーで内・中膜の肥厚あり 側頭動脈生検→GCA?	c/w GCA	c/w GCA
VC046	87	男	2018年より頭痛 2021年6月 発熱, 左側頭部痛 炎症反応あり 側頭動脈生検→GCA?	Non-inflamed temporal artery	Indefinite for vasculitis

VC047	62	女	<p>2020年7月 肉眼的血尿 以後、間欠的発熱 (37°C台) CRE 0.63mg/dl, 尿タンパク 2.59g/gCRE ANA ×40, 低補体血症 クリオグロブリン (+) Monoclonal IgG (κ) 腎生検→軽度の基底膜二重化, 内皮下浮腫を伴うメサンギウム増殖性腎炎 電顕にて少数の上皮下沈着</p> <p>その後、間欠性跛行あり 両側外腸骨動脈狭窄と 右腎動脈末梢部狭窄が判明 PDG-PET で弓部～下行大動脈, 両側総頸動脈, 両側鎖骨下動脈に集積 →高安動脈炎と診断</p>	<p>Membranous nephropathy, stage I s/o light chain deposition</p>	<p>Mesangial proliferative glomerulonephritis and Membranous nephropathy, associated with Takayasu arteritis</p>
VC048	82	男	<p>発熱, 食欲不振 抗核抗体陽性 (抗 SSA, SSB 高値) MPO-ANCA 陽性 ランダム皮膚生検→血管炎?</p>	<p>実施中</p>	
VC049	74	女	<p>2週間前から左側頭部痛と複視, 左眼視力低下, 視野障害 (下半盲) 発熱なし, 炎症反応軽度 臨床的に GCA と診断し, ステロイドパルス その後, 側頭動脈生検 内膜肥厚と内弾性板の断裂を認めたが, 炎症細胞浸潤は認めなかった→GCA?</p>	<p>Marked disruption of vascular wall structure, highly suggestive of arteritis</p>	<p>Marked disruption of internal elastic lamina, indefinite for GCA</p>
VC050	79	女	<p>VC004 にて GPA に矛盾しないと診断 その後、寛解導入され維持療法中 横行結腸ポリペクトミー後に回腸穿孔 3か月前の PET で小腸に複数の集積像 →GPA の再燃?</p>	<p>s//o Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disease (OIIA-LPD)</p>	<p>s//o Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disease (OIIA-LPD), need to consider EBV-associated mucocutaneous ulcer (EBVMCU)</p>
VC051	32	男	<p>2021年8月 コロナワクチン接種 2021年9月 動作時下肢疼痛 2021年10月 下肢紅斑, 発熱, 体重減少, CRP↑ 右肺動脈血栓 皮膚生検・筋生検→血管炎?</p>	<p>実施中</p>	

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患政策研究事業  
難治性血管炎に関する調査研究班  
分担研究報告書

巨細胞性動脈炎の大型血管病変に関する研究

研究分担者：

菅野 祐幸 信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学教室 教授

石津 明洋 北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野 教授

研究協力者：

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

鬼丸 満徳 九州大学大学院医学研究院病理病態学講座 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

研究要旨 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎(GCA)では、その疫学における差異は明らかだが、病理組織学的には巨細胞の出現を伴う肉芽腫性血管炎の組織像を示し、大型血管における組織像の差異は必ずしも明確ではない。高安動脈炎とGCAの分類基準が明らかでない現状を鑑み、側頭動脈生検で典型的な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、手術標本あるいは剖検標本で大動脈炎病変の病理組織学的な検討の可能な症例(cranial GCA with established extracranial involvement; C-GCA with EECIに相当)の収集を試みたところ、病理組織学的に確定診断のついたC-GCA with EECI症例1例の大動脈炎病変の組織像を検討することができた。巨細胞の出現を伴う虫食い状の大動脈中膜炎だが、中膜最外層の弾性線維は保たれ、外膜における炎症細胞浸潤と線維化は比較的軽微であった。こうした所見は併せて収集した、頭蓋内外の頸動脈分枝には血管病変が確認されず大型血管にのみ病変を有するGCA(extracranial GCA; EC-GCA)と考えられる症例4例の大動脈炎病変と共通の所見であり、C-GCA with EECI、EC-GCAの病型に関わらず共通の大動脈炎病変を示すものと考えられた。この大動脈炎の組織学的所見は、高安動脈炎の組織所見として報告されているものとは異なる点がみられ、GCAと高安動脈炎は病理組織学的に区別される別の疾患である可能性が考えられた。

A. 研究目的

大型血管炎の領域では、高安動脈炎と巨細胞性動脈炎(GCA)との異同が問題となっている。高安動脈炎とGCAでは、その疫学における差異は明らかだが、病理組織学的には巨細胞の出現を伴う肉芽腫性血管炎の組織像を示し、大型血管における組織像の差異は必ずしも明確ではない。

高安動脈炎とGCAの分類基準が明らかでない現

状を鑑み、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、手術標本あるいは剖検標本で大動脈炎病変の病理組織学的な検討の可能な症例(cranial GCA with established extracranial involvement; C-GCA with EECIに相当)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ことにより、GCA の大型血管病変の病理組織学的特徴を明らかにすることができる。これにより、高安動脈炎と GCA の大型血管病変の組織学的な差異を明らかにすることを目的とする。

## B. 研究方法

症例の収集に当たっては、当研究班の班員に情報提供を依頼したほか、剖検輯報、学会報告、論文を検索して候補症例を収集し、事前アンケートにより病理組織標本の有無などの概略を把握することとした。なお、GCA に類似した梅毒感染に伴う大動脈中膜炎を除外するため、梅毒感染の有無についての情報提供も依頼することとした。

事前アンケートにより、C-GCA with EECI の可能性のある症例は 3 例、EC-GCA と考えられる症例は 14 例あった。これらを収集対象とし、血管炎に関わる臨床情報と当該血管炎病変の未染病理組織切片の提供を求める多施設共同研究の枠組みで研究を遂行することとした。

### (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に則り、信州大学医学部医倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号: 4452)。なお、症例提供先の施設においても倫理審査を依頼し、その承認を受けて患者情報と病理組織切片の提供を受けることとした。

## C. 研究結果

最終的に 9 施設から計 11 例の提供を受けることができたが、剖検例で大動脈が採取されていない症例、大動脈に血管炎の所見がはっきりしない症例、また粥状硬化の所見が強く血管炎病変の組織学的特徴の抽出には不相当と考えられた症例などがあり、最終的には C-GCA with EECI 相当の症例 1 例、

EC-GCA 相当の症例 4 例を組織学的な検討対象とした。なお、EC-GCA 相当の 1 例を除き、梅毒血清反応陰性を確認しており梅毒による大動脈中膜炎の可能性は否定的である。これら計 5 例の大動脈切片について、H-E 及び elastica-Goldner 染色を施行し、WSI ファイルを作成してワーキンググループメンバーの配布し組織学的所見について意見集約を行った。

その結果、C-GCA with EECI の大動脈炎病変の特徴として、1) 多核巨細胞を含む炎症病変が大動脈中膜の中層に帯状に広がる、2) 大動脈栄養血管に沿った炎症所見は乏しく外膜の線維化に乏しい、の 2 点が挙げられ、これらの所見は EC-GCA 相当の症例のほとんどでも観察された。また、炎症病変は巨細胞を含むものの、いわゆる肉芽腫としての結節状の形態は明らかではなかった。

## D. 考察

組織像を検討することのできた C-GCA with EECI 症例は、大動脈解離発症前に頭痛、顎跛行の症状が認められている。Ga シンチで大動脈壁の一部にびまん性の集積がみられたが明らかな神経学的異常は認めていない。GCA が疑われて側頭動脈生検が施行され病理組織学的に GCA の診断が確定している (図 1)。その後ステロイド治療中に上行大動脈解離を発症した。その病理組織像は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 (図 2)。

高安動脈炎は同じく虫食い状の大動脈中膜炎を呈するが、外膜寄り優位の中膜炎であり、栄養血管周囲の炎症細胞浸潤が外膜から連続し、中膜最外層の弾性線維も断裂を来とし、外膜には著明な線維性肥厚を来す。今回の C-GCA with EECI 症例とは異なる組織像を示す。

EC-GCA と考えられた 4 例の大動脈病変は、基本的に C-GCA with EECI 症例の大動脈病変の特徴を示しており (図 3)、C-GCA with EECI、EC-GCA の病型に関わらず共通の大動脈病変を示すものと考えら

れた。

引き続き、疾患の背景にある免疫学的な病態の検討のため、免疫組織化学を用いて浸潤する炎症細胞の機能的な phenotype の検討を進めているが、剖検材料も多く含まれており、一部の解析にとどまる状況である。

#### E. 結論

側頭動脈生検で GCA の確定診断がついた C-GCA with EECI 症例の大動脈炎病変を検討することができた。臨床的に GCA が疑われた症例 (EC-GCA) の大動脈炎病変も類似した病理組織学的所見を示した。この大動脈炎の組織学的所見は、高安動脈炎の組織所見として報告されているものとは異なる点がみられ、GCA と高安動脈炎は病理組織学的に区別される別の疾患である可能性が考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

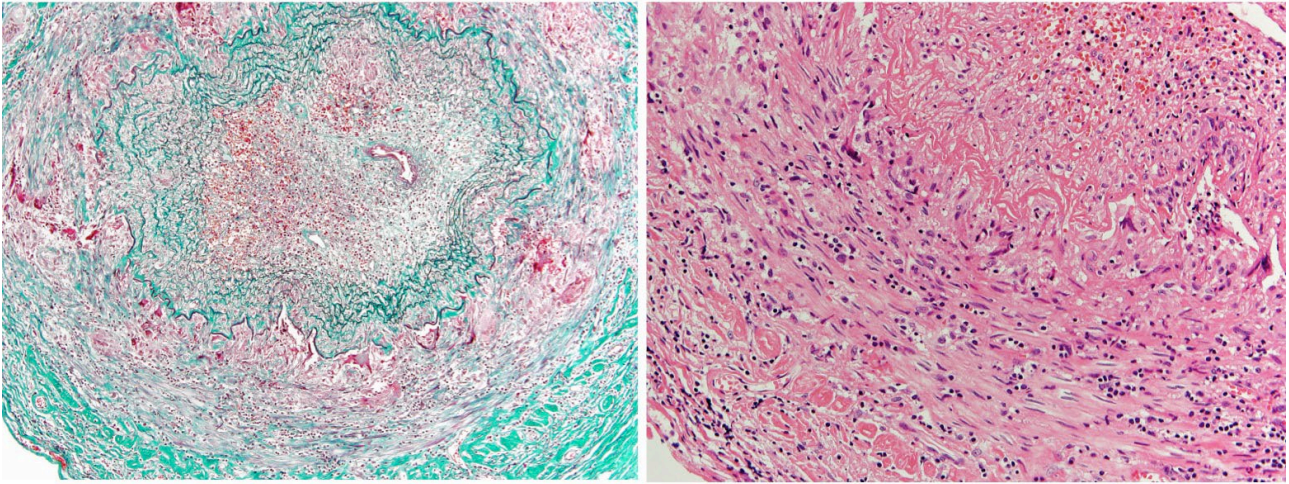
##### 1. 論文発表

- 1) 菅野祐幸, 小林実喜子. 大型血管の血管炎. 病理と臨床 39(11): 1106-1109, 2021.

#### H. 知的財産権の出願・登録

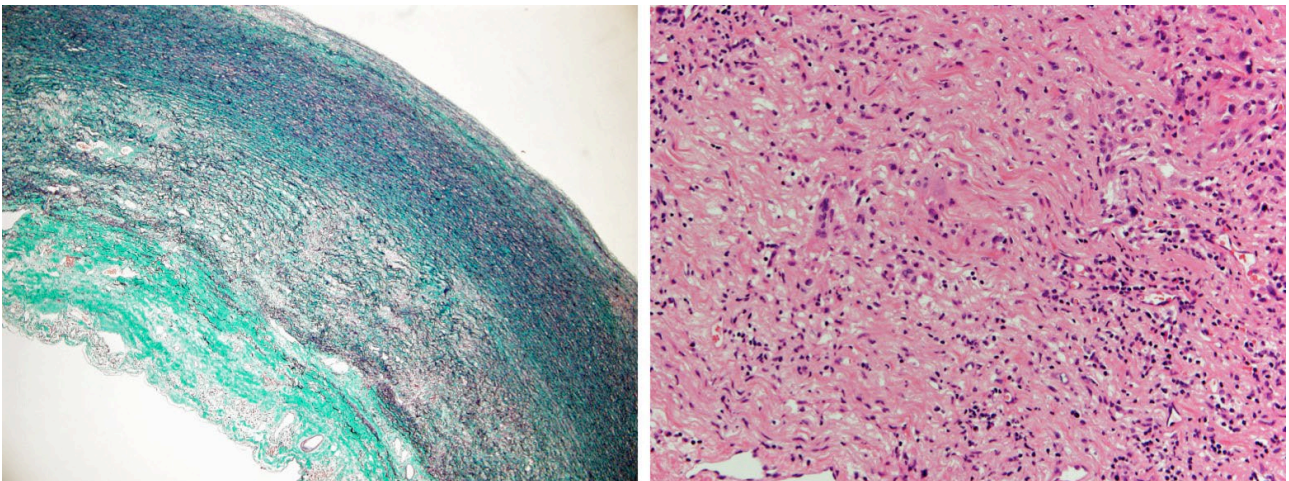
なし。





**図 1. C-GCA with EECI 側頭動脈生検の組織像**

左の E-M 染色で中膜の破壊が明らかであり、右の強拡大の H-E 染色で巨細胞が確認される。GCA として典型的な組織像を示す。

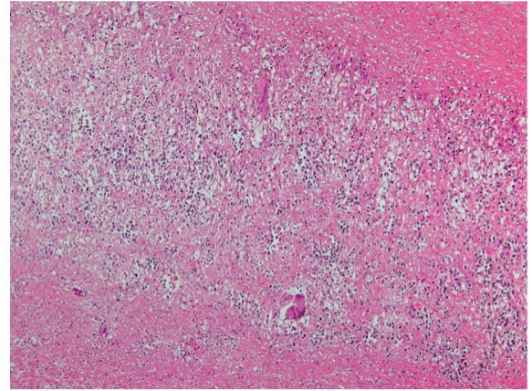
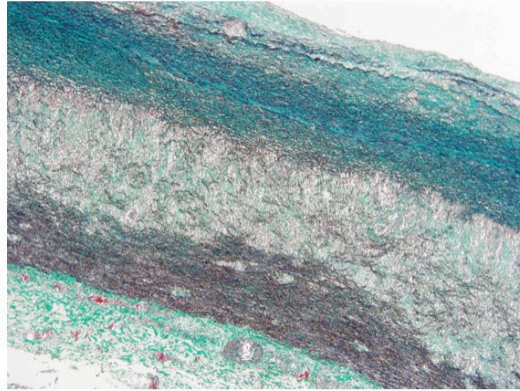


**図 2. C-GCA with EECI 大動脈解離切除標本の組織像**

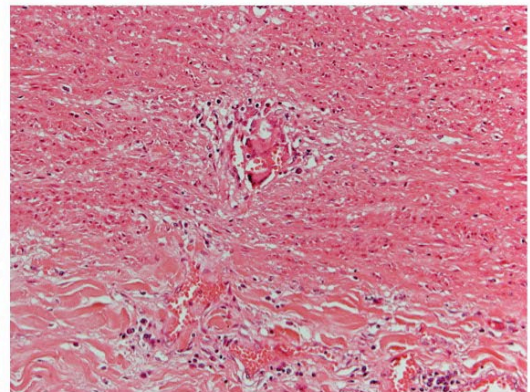
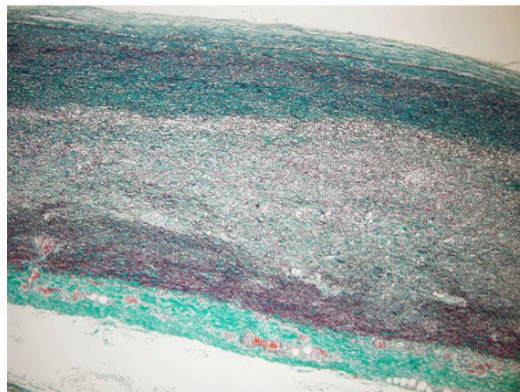
左の E-M 染色で中膜の外膜寄りに虫食い状の弾性線維の断裂がみられるが、中膜最外層の弾性線維は保たれ、外膜の線維化は比較的軽微である。右の強拡大の H-E 染色で巨細胞が確認される。



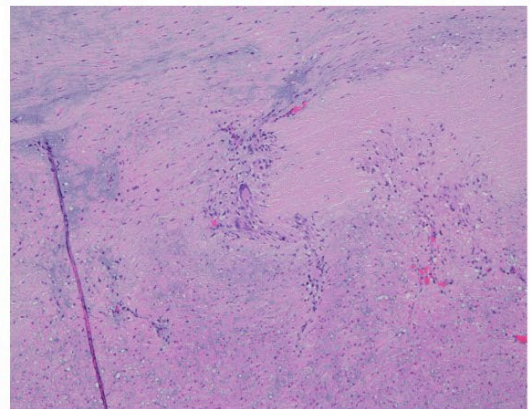
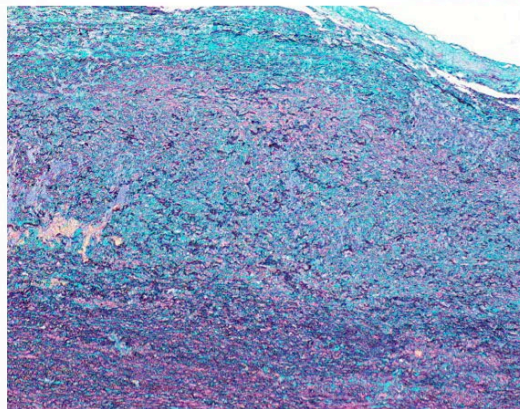
Case 1



Case 2



Case 3



Case 4

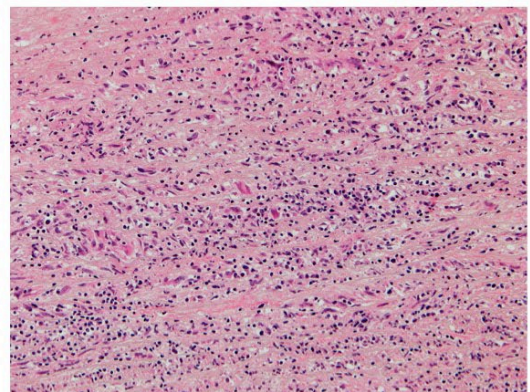
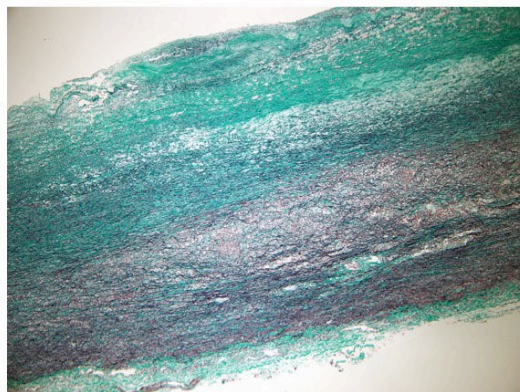


図3. EC-GCA 4例の大動脈病変の組織像

左の E-M 染色で大動脈壁の変化は基本的に C-GCA with EECI と同様である。右の強拡大の H-E 染色でも巨細胞が確認される。Case 1-3 は TP 陰性。Case 4 は TP 未検査。

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)  
難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班  
令和3年度分担研究報告書

臨床病理分科会 AAV の上気道生検組織の病理学的特徴

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  
宮崎 龍彦 岐阜大学 医学部附属病院 病理診断科 教授  
黒川真奈美 聖マリアンナ医科大学大学院疾患バイオマーカー・標的分子制御学 大学院教授

研究協力者：

小川 弥生 NPO 法人北海道腎病理センター 副理事長  
中沢 大悟 北海道大学病院 内科2 助教  
武曾 恵理 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 血管炎病理学的所見における未解明問題として、AAV の上気道生検組織の病理学的特徴を明らかにする課題に取り組んだ。ANCA 関連血管炎(AAV)には GPA の様に上気道の壊死性肉芽腫性病変を形成するものがある。一方で成人の難治性中耳炎のなかにも同一機序で発症する ANCA 関連血管炎性中耳炎(otitis media with ANCA associated vasculitis (OMAAV))があり、GPA との異同が論議されている。そこで、OMAAV の組織学的診断パラメーターを抽出し、GPA、MPA との移動を含む診断基準の策定を行うことを企図して解析に取り組んだ。プレリミナリーな解析では、AAV の上気道生検組織の特徴として、1) 筋性動・静脈炎、2) 筋性動・静脈の閉塞、の2点が正の相関を示すパラメーターとして、3) 浮腫、4) 好酸球浸潤、5) 形質細胞浸潤が負の相関を示すパラメーターとして挙げられた。次に、これらのパラメーターの妥当性を統計学的に検証するため、研究分担者、研究協力者で全組織像をシェアして評価するにあたり、対象症例を training set と、検出したパラメーターを validate する testing set にほぼ偏り無く分け得た。これらのグループ分けを使って、さらに WG 座長の組織において若手病理医に評価させたところ、データの再現性に問題があることが示唆され、その原因を調べたところ、HE 染色標本のみで弾性線維染色のない症例では評価に偏りが出ることが明らかとなった。そこで、再度弾性線維染色を追加したのち組織像をシェアすべく、現在準備を進めている。

A. 研究目的

ANCA 関連血管炎 (AAV) には GPA など上気道の壊死性肉芽腫性病変を形成するものがある。成人の難治性中耳炎のなかにも同一機序で発症する ANCA 関連血管炎性中耳炎(otitis media with ANCA associated vasculitis (OMAAV))があり、GPA

との異同が論議されている。OMAAV は早期診断が難しく、重篤な合併症を生じたり、致死的になったりすることもある。GPA が鼻、耳、眼、上気道および肺の壊死性肉芽腫性病変、全身の中小血管の壊死性肉芽腫性血管炎、腎の壊死性半月体形成性腎炎をトリアスとするが、GPA に伴う中耳炎



では顔面神経麻痺や肥厚性硬膜炎を合併することが多い。また、MPO-ANCA 陽性で急激に進行する感音性難聴や顔面神経麻痺を伴う中耳炎もある。これら ANCA 関連血管炎に伴う中耳炎を OMAAV と呼ぶ。しかし、OMAAV の組織学的な特徴や診断基準は未だ確立されていない。そこで、我々は臨床病理分科会メンバーで OMAAV の組織学的パラメーターを抽出し、GPA, MPA との異同を含む診断基準の策定を行うことを企図し、OMAAV 症例の組織学的特徴の解析に取り組んでいる。

## B. 研究方法

対象症例：旭川医科大学で 2000 年から 2017 年までに生検された OMAAV 病変 34 例、および対照症例として慢性副鼻腔炎 32 例、慢性中耳炎 5 例、喉頭肉芽腫 10 例。合わせて 81 症例、206 プレパラートを解析対象とした。解析方法 プレリミナリーな解析として、二重盲検法にて、岐阜大学医学部附属病院病理部の若手病理専門医 4 名がダブルチェックで組織学的パラメーターについて定性的もしくは半定量的に評価した。組織学的パラメーターは、①びらん、②浮腫、③炎症細胞浸潤全体、④線維化、⑤リンパ球浸潤、⑥好中球浸潤、⑦好酸球浸潤、⑧形質細胞浸潤、⑨マクロファージ浸潤を半定量（0～3 の 4 段階）で評価し、①表層の壊死物、②小血管壁の炎症細胞浸潤、③血管内皮へのアンカリング、④肉芽腫形成、⑤筋性動・静脈の閉塞、⑥筋性動静脈の血管炎、⑦小血管増生、⑧不整な血管増生、⑨肉芽様隆起性病変を定性的に評価（あり＝1，なし＝0）、さらに①壊死物の厚み、②ラッセル小体の強拡大 1 視野あたりの数を定量的に評価した。また、①線維化のパターン、②被覆上皮の種類、③主な浸潤細胞については、記述としてデータを蓄積した。

次の段階として、上記の群を Training Set と Testing Set に分けて、研究分担者・研究協力者でその組織像をシェアし、プレリミナリーな解析で見いだしたパラメーターが反映されるか否かを解析すべく、対照群を Training set と Testing set に分け、再度プレリミナリーな解析を WG 座長の施設内で行った。

(倫理面への配慮)

人を対象とする生命科学・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

プレリミナリーな解析で有意差を認めた、1) 筋性動・静脈炎の有無、2) 筋性動・静脈の閉塞の有無を正の相関を示す組織学的パラメーター候補、3) 浮腫、4) 好酸球浸潤、5) 形質細胞浸潤を負の相関を示す組織学的パラメーター候補として見いだした。これら各パラメーターの妥当性を検証するために、Training Set と Testing set に分けた。同一患者からの複数生検があるものに関しては、検体を絞り込み、OMAAV 症例数を当初の 34 例から 17 例に訂正した。男女比ほぼ同じで、平均年齢も ± 2 歳以内に収めることができた。

このグループ分けを用いて、再度 WG 座長の施設内で若手病理医の協力のもと再現性実験を行ったところ、HE 染色標本のみで弾性線維染色の無い症例では再現性に問題が見いだされた。そこで、全症例弾性線維染色を施行して、完全な標本セットで解析を続けるべく、現在、準備進行中である。

## D. 考察

training set と検出したパラメーターを validate する testing set に分けて設定し、HE 染色標本と弾性線維染色をセットとして今後の解析を進めることにより、統計学的妥当性をもって有効なバイオマーカーとなり得る組織学的パラメーターを確立していくことが期待される。

## E. 結論

本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) なし

COVID-19 in Germany reveals high frequency of myoglobinuria. 第26回日本血管病理研究会.

2. 学会発表

1) Kazuhiro Kobayashi, Maximilian Seidl, Faeq Husain-Syed, Mercedes Noriega, Tobias Huber, Victor Puelles, Hermann-Josef Gröne, Dominic Wichmann, Jan Sperhake, Tatsuhiko Miyazaki, Thorsten Wiech. Post-mortem kidney histopathological analysis in 94 patients with

2) 宮崎龍彦, 新居俊典, 小林一博, 酒々井夏子, 松本宗和. 組換え近交系マウス腎炎・腎血管炎治療モデルを用いた治療抵抗性遺伝子座の解析. 第3回血管炎病因病態研究会.

H. 知的財産権の出願・登録  
なし。

表1 Training set と Testing set の群間比較

Data set	Training set	Testing set
N (AAV cases)	16 cases	18 cases
Median age	59.5 y.o.	63.3 y.o.
Male : Femal ratio	7:9	7:11
OMAAV / non-OMAAV	8/6	9/9
Non-AAV	8 cases	9 cases
Median age	50.2 y.o.	49.2 y.o.
Male:Female ratio	5:3	5:4

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

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に関する研究

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  
研究分担者 川上民裕 東北医科薬科大学 医学部 皮膚科科学教室 教授  
班員外研究協力者 加藤千恵次 北海道大学 大学院保健科学研究院 医用生体理工学分野 教授

研究要旨 従来、皮膚生検組織所見から結節性多発動脈炎(PAN)と皮膚動脈炎(CA)を鑑別するのは困難とされてきた。これに対し、人工知能(AI)は約 96%の確度で両者を鑑別したことを、令和 2 年度に報告した。令和 3 年度は、AI が画像のどのような特徴を読み取り、両者を鑑別したかを知ることを目的とした。対象とした 20 枚の PAN の画像から 5001 枚、100 枚の CA の画像から 3600 枚の切り抜き画像を得た。それらを実験的に 8:2 に分割し、Training 画像と Test 画像に分割した。Augmentation を行った Training 画像を AI (Resnet50 アーキテクチャー)に入力し、学習させた。学習済み AI に Test 画像を入力し、鑑別を行わせ、確度を評価した。また、学習済み AI に PAN と CA の画像を入力し、Gradient-weighted Class Activation Mapping (Grad-CAM)を行い、両者の鑑別根拠を可視化した。Test 画像に対する AI の鑑別確度は 99.7%であった。Grad-CAM では、罹患血管のみならず、罹患血管周囲の浸潤炎症細胞や結合組織もヒートマップ表示された。罹患血管に加え、罹患血管周囲の浸潤炎症細胞や結合組織にも着目することで、PAN と CA を鑑別できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

従来、皮膚生検組織所見から結節性多発動脈炎(PAN)と皮膚動脈炎(CA)を鑑別するのは困難とされてきた。これに対し、人工知能(AI)は約 96%の確度で両者を鑑別したことを、令和 2 年度に報告した。令和 3 年度は、AI が画像のどのような特徴を読み取り、両者を鑑別したかを知ることを目的とした。

B. 研究方法

対象とした 20 枚の PAN の画像 (1360×1024 ピクセル) から図 1 のごとく 340×256 ピクセルの画像を切り抜き、5001 枚のサンプル画像とした。同様に、100 枚の CA の画像から 3600 枚の切り抜き

画像を得た。それらを実験的に 8:2 に分割し、Training 画像と Test 画像に分割した。上下左右反転、明度変更による augmentation を行った Training 画像を AI (Resnet50 アーキテクチャー)に入力し、学習させた。学習済み AI に Test 画像を入力し、鑑別を行わせ、確度を評価した。また、学習済み AI に PAN と CA の画像を入力し、Gradient-weighted Class Activation Mapping (Grad-CAM)を行い、両者の鑑別根拠を可視化した。

(倫理面への配慮)

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に則って実施した。

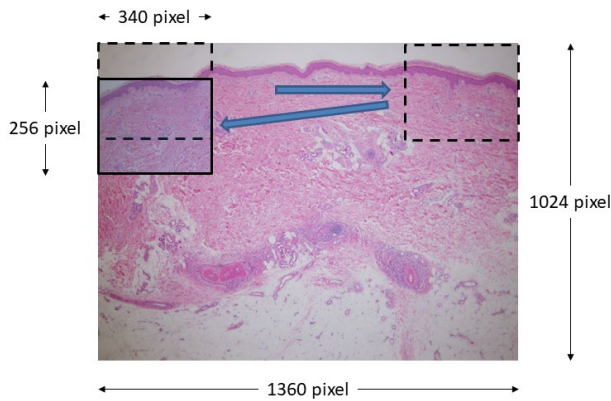


図 1. 皮膚生検画像 (1360x1024) からのサンプル画像 (340x256) の切り抜き

### C. 研究結果

Test 画像に対する AI の鑑別確度は 99.7%であった (図 2)。Grad-CAM では、罹患血管のみならず、罹患血管周囲の浸潤炎症細胞や結合組織もヒートマップ表示された (図 3)。

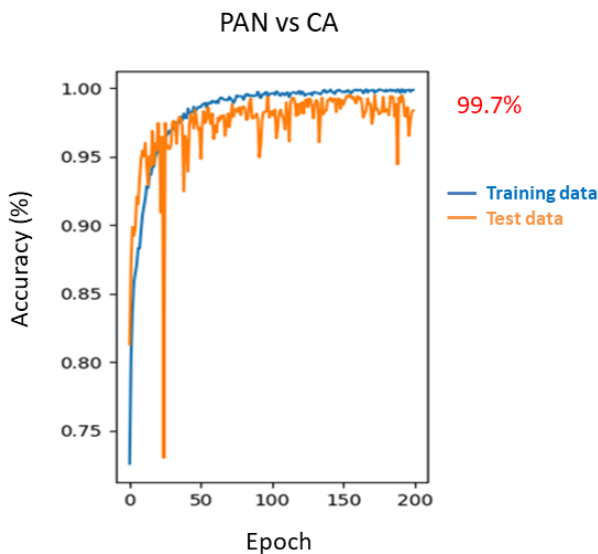


図 2. AI による PAN と CA の鑑別

### D. 考察

罹患血管に加え、罹患血管周囲の浸潤炎症細胞や結合組織にも着目することで、PAN と CA が鑑別できる可能性が示唆された。

### E. 結論

AI は 99.7% の確度で PAN と CA の皮膚生検画像

を鑑別した。罹患血管に加え、罹患血管周囲の浸潤炎症細胞や結合組織にも着目することで、PAN と CA を鑑別できる可能性がある。

### F. 健康危険情報

なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Ota H, Sato C, Igarashi A, Inoue S, Masuda S, Ishizu A, Watanabe M. Spontaneously regressed granulomatosis with polyangiitis: a case report. *Respiratory Invest* 59(3): 372-376, 2021.
- 2) Kawakami T, Tamura Y, 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* 48(5): 703-706, 2021.
- 3) Kawakami T, Okiyama N, Kodera M, Seishima M, Yamaguchi Y. The relationship between anti-phosphatidylserine/prothrombin complex IgM antibodies and cutaneous ulcers in patients with cutaneous vasculitis. *J Dermatol* 48(9): 1457-1458, 2021.
- 4) Nishibata Y, Matsuzawa S, Satomura Y, Ohtsuka T, Kuhara M, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Neutrophil fixation protocols suitable for substrates to detect anti-neutrophil cytoplasmic antibodies by indirect immunofluorescence. *Pathol Res Pract* 228: 153661, 2021.
- 5) 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* 27(8S): S710-S712, 2021.
- 6) Takeuchi S, Kawakami T, Okano T, Shida H, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A, Kadono T. Elevated myeloperoxidase-DNA complex levels

- in sera of patients with IgA vasculitis. Pathobiology 89(1): 23-28, 2022.
- 7) Masuda S, Kato K, Ishibashi M, Nishibata Y, Sugimoto A, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Tsujino I, Ishizu A. Phorbol 12-myristate 13-acetate stimulation under hypoxia induces nuclear swelling with DNA outflow but not extracellular trap formation of neutrophils. Exp Mol Pathol 125: 104754, 2022.
  - 8) Nishibata Y, Nonokawa M, Tamura Y, Higashi R, Suzuki K, Hayashi H, Masuda S, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Ishizu A. Possible implication of intermolecular epitope spreading in the production of anti-glomerular basement membrane antibody in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Clin Exp Rheumatol (in press)
  - 9) Senda A, Sasai R, Kato K, Nishibata Y, Masuda S, Ishizu A, Takahara N. Involvement of Neutrophil Extracellular Traps in the Pathogenesis of Glomerulonephritis in a Case of Systemic Lupus Erythematosus and Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Overlap Syndrome. Clin Exp Nephrol Case Rep (in press).
  - 10) Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. The presence of neutrophil extracellular traps in superficial venous thrombosis of Behcet's disease. J Dermatol (in press)
  - 11) Iwama E, Yokoyama K, Ikeda T, Kawakami T. Incompetent saphenous vein in patients with lower leg dermatitis and cramps. J Cutan Immunol Allergy (in press)
  - 12) 川上民裕. IgA 血管炎 (Henoch-Schonlein 紫斑). 皮膚疾患最新の治療 2021-2022 (高橋健造, 佐伯秀久編集) pp78-79. 南江堂 2021.
  - 13) 川上民裕. エリテマトーデスにおける血管炎 蕁麻疹様血管炎も含めて. 皮膚科膠原病 皮膚疹から全身を診る (藤本 学編集) pp113-116. 中山書店 2021.
  - 14) 川上民裕. IgA 血管炎. 体と心 保険総合大百科 (小学校編) 2021. p135. 少年写真新聞社 2021.
  - 15) 川上民裕. 下腿の紫斑. 下腿の「傷」 皮膚診療ドリル あらゆる臨床医のための「皮疹の診かた」問題集 (梅林芳弘編集) pp22-25, pp153-155. 羊土社 2021.
  - 16) 川上民裕. 顕微鏡的多発血管炎. 今日の皮膚疾患治療指針 第5版 (佐藤伸一, 藤本 学, 門野岳史, 梶島健治編集) pp531-534. 医学書院 2022.
  - 17) 川上民裕. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症. 今日の皮膚疾患治療指針 第5版 (佐藤伸一, 藤本 学, 門野岳史, 梶島健治編集) pp534-536. 医学書院 2022.
  - 18) 川上民裕. 多発血管炎性肉芽腫症 (Wegener 肉芽腫症). 今日の皮膚疾患治療指針 第5版 (佐藤伸一, 藤本 学, 門野岳史, 梶島健治編集) pp536-538. 医学書院 2022.
  - 19) 工藤孝司, 中沢大悟, 石津明洋. 好中球細胞外トラップと腎疾患. 日本腎臓学会誌 63(3): 265-273, 2021.
  - 20) 石津明洋. 抗好中球細胞質抗体関連血管炎の病態形成メカニズム. アレルギー 70(5): 372-375, 2021.
  - 21) 石津明洋. ANCA 関連血管炎の実験モデル. 特集: 急速進行性腎炎症候群—Up date. 腎と透析 91(3): 435-438, 2021.
  - 22) 石津明洋. AAV の病態. 特集I ANCA 関連血管炎. 臨床免疫・アレルギー科 76(4): 345-350, 2021.
  - 23) 石津明洋, 益田紗季子, 西端友香. ANCA と NETs. 【糸球体疾患】 特集: 新しい手法を駆使した腎臓病研究の最前線. 腎と透析 91(5): 851-855, 2021.
  - 24) 川上民裕. メポリズマブの再発性難治性好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) への効果. 臨床皮膚科 75(5): 165-168, 2021.



- 25) 石津明洋. 総論 血管炎の病理. 臨時増刊号「血管炎症候群のすべて」 臨床放射線 66(10): 975-981, 2021.
- 26) 石津明洋, 益田紗季子, 西端友香. 小型血管の血管炎. 【血管炎・血管奇形・弁膜疾患】循環器II-血管炎・血管奇形・弁膜疾患- 病理と臨床 39(11): 1116-1122, 2021.
2. 学会発表
- 1) 川上民裕, 田村宥人, 董 宇鵬, 吉成未来, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. ヒストン皮下注射と抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体静脈注射から完成した皮膚血管炎の動物モデル. 第 49 回日本臨床免疫学会総会. 基礎↔臨床シンポジウム 3.
- 2) 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. myosin light chain 6 を認識する抗好中球細胞外トラップ(NETs)抗体は NETs 分解阻害活性を持つ. 第 65 回日本リウマチ学会.
- 3) 山田理紗 高田秀人, 花岡成典, 勝又康弘, 石津明洋, 大原関利章, 針谷正祥. 肉芽腫性血管炎が病因として示唆された肥厚性硬膜炎の 1 例. 第 65 回日本リウマチ学会.
- 4) 益田紗季子, 西端友香, 田中 敏, 外丸詩野, 辻野一三, 石津明洋. 低酸素環境が好中球細胞外トラップ形成へ与える影響. 第 110 回日本病理学会.
- 5) 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 120 回日本皮膚科学会.
- 6) 川上民裕, 田村宥人, 董 宇鵬, 吉成未来, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. 抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体による皮膚血管炎動物モデルの完成. 第 85 回日本皮膚科学会東部支部学術大会.
- 7) 川上民裕, 董 宇鵬, 沖山奈緒子, 小寺雅也, 清島真理子, 長谷川稔, 山口由衣. 皮膚動脈炎患者における多施設共同の抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体測定. 第 85 回日本皮膚科学会東京支部学術大会.
- 8) 川上民裕, 田村宥人, 董 宇鵬, 吉成未来, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. 抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体による皮膚血管炎動物モデルの完成. 第 70 回日本アレルギー学会.
- 9) 川上民裕, 横山華英, 池田高治, 高橋一夫, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. 東北医科薬科大学におけるベーチェット病診療の実態と皮膚生検標本を使用した NETs 免疫染色の検証. 第 4 回日本ベーチェット病学会.
- 10) 麻生里佳, 中沢大悟, 三好敦子, 上田雄翔, 西尾妙織, 外丸詩野, 石津明洋, 渥美達也. ANCA 関連血管炎における CD47・エフェロサイトシスの役割. 第 26 回日本血管病理研究会.
- 11) 柏 航, 加藤千恵次, 西端友香・益田紗季子, 外丸詩野, 川上民裕, 石津明洋. 結節性多発動脈炎と皮膚動脈炎の皮膚生検画像の人工知能による鑑別. 第 26 回日本血管病理研究会.
- 12) 石津明洋. ANCA 関連血管炎の動物モデル. 第 3 回血管炎病因病態研究会.
- 13) 中沢大悟, 工藤孝司, 楠加奈子, 白鳥里佳, 西尾妙織, 外丸詩野, 石津明洋, 渥美達也. シクロフィリン D をターゲットとした ANCA 関連壊死性血管炎に対する新規治療薬の開発. 第 3 回血管炎病因病態研究会.
- 14) 谷口 舞, 荒井粹心, 細井夢花, 進藤綾乃, 北野翔大, 中出一生, 西端友香, 益田紗季子, 清水喬史, 長倉 廷, 寺田 央, 外丸詩野, 石津明洋. MPO-ANCA 関連血管炎モデルを用いた新規好中球機能制御薬の薬効評価. 第 54 回北海道病理談話会.
- 15) 荒井粹心, 谷口 舞, 細井夢花, 進藤綾乃, 北野翔大, 中出一生, 西端友香, 益田紗季子,

清水喬史, 長倉 延, 寺田 央, 外丸詩野, 石津明洋. 新規の好中球機能制御薬が好中球細胞外トラップ(NETs)の形成に及ぼす影響. 第54回北海道病理談話会.

- 16) 佐々木瑞季, 横山華英, 池田高治, 高橋一夫, 川上民裕. COVID-19 感染より発症した IgA 血管炎の一例. 日本皮膚科学会 宮城地方会 第396回例会.

- 17) 川上民裕, 横山華英, 池田高治, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. ベーチェット病皮膚生検標本を使用したNETsの検証. 日本皮膚科学会第150回広島地方会.

H. 知的財産権の出願・登録なし。

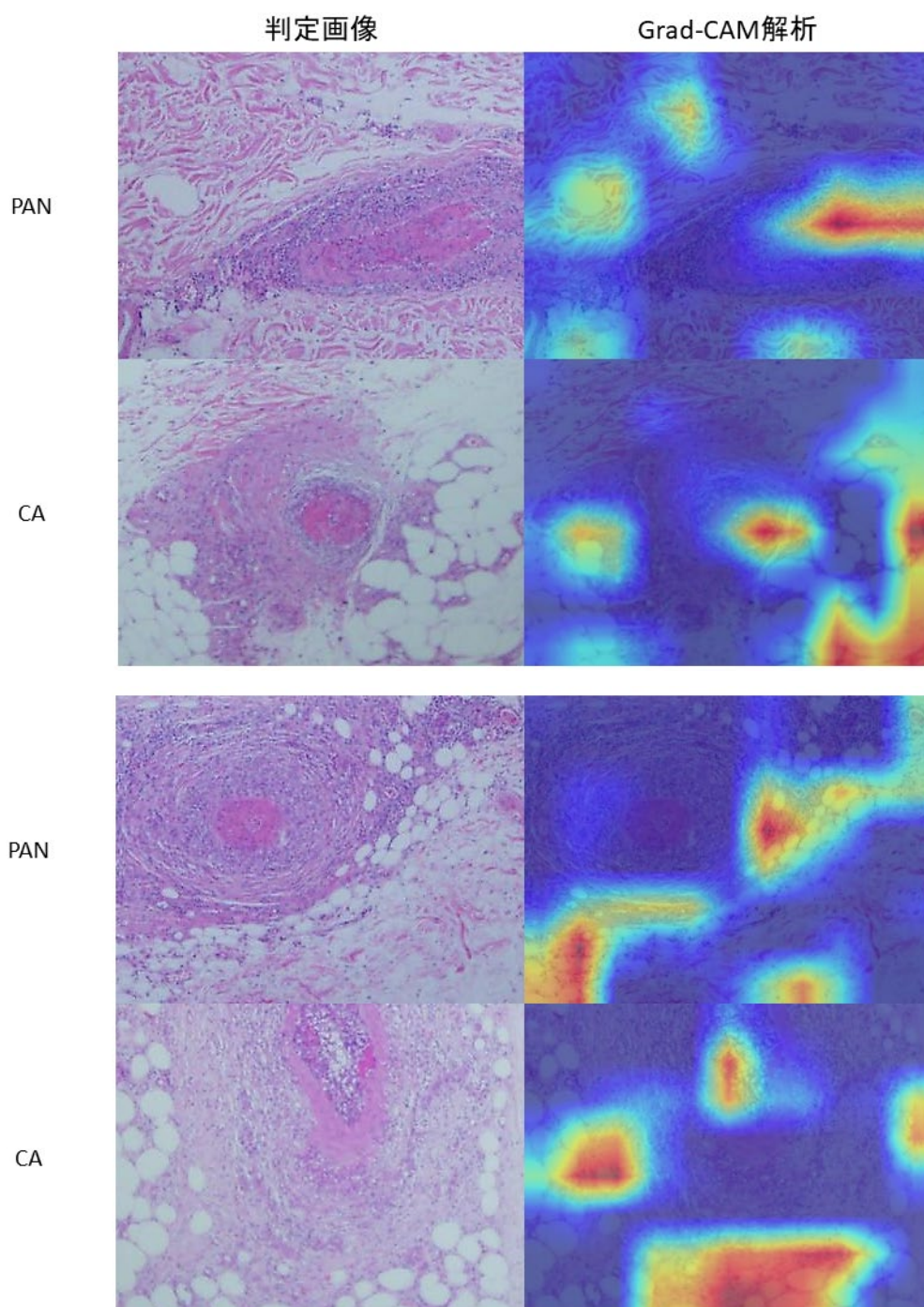


図3. Grad-CAM 解析。ヒートマップ表示がAIの着目点を示している。

## ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 薄切切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出

研究分担者： 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 教授  
石津 明洋 北海道大学大学院 保健科学研究院 教授  
研究協力者： 大原関 利章 東邦大学 医学部 准教授

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

### A. 研究目的

皮膚 IgA 血管炎の病理診断には、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 切片を用いたヘマトキシリン・エオジン (HE) 標本による形態診断だけでなく凍結切片を用いた蛍光抗体直接法による血管壁への免疫グロブリン A (Immunoglobulin A, IgA) 沈着の証明が必要である。FFPE 切片と凍結切片は検体採取後の処理が異なる為、2 カ所から皮膚を採取することが多い。FFPE 切片を用いて IgA 沈着を証明できれば皮膚の採取個数を減らすことが出来る。本研究は、FFPE 切片に対して蛍光抗体法を行い IgA 血管炎の診断における有用性を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

#### 検討 1 : FFPE 切片に対する IgA 蛍光抗体間接法の有用性の検討

2018 年 1 月～2021 年 2 月の間に当院にて実施さ

れた皮膚生検のなかで、1) IgA 血管炎の臨床診断、2) 白血球破砕性血管炎の病理所見、3) 同時に採取された組織の凍結切片を用いた蛍光抗体直接法で IgA 陽性、を満たした 7 例を対象とした。また、非 IgA 血管炎で、凍結切片による蛍光抗体直接法にて IgA 陰性が確認されている 2 皮膚生検症例を陰性対照、IgA 腎症の腎生検検体で凍結切片に対する蛍光抗体直接法にて IgA 陽性が確認されている 3 症例を陽性対照とした。

各検体の FFPE ブロックから 3 μm 厚の FFPE 切片を作製、脱パラフィン後に精製水に浸漬、0.05% プロテアーゼ (type XXIV SIGMA) で 37°C、30 分処理した。PBS に 5 分浸漬後、1 次抗体 (抗ヒト IgA 抗体 F0204、DAKO) を 37°C、60 分反応させた。PBS にて 5 分間、2 回洗浄の後、FITC 標識 2 次抗体 (抗ウサギ Igs F0205、DAKO) を 37°C、30 分反応させた。PBS で 5 分間、2 回洗浄の後、水溶性封入剤 (fluoromount) で封入した。OLYMPUS 社の落射蛍光

システムと顕微鏡カメラ (DP73, software: WinnR00F2018) を装着した顕微鏡を用いてモニター上で観察し、染色性を評価した。

### 検討2: FFPE切片を用いたIgA蛍光抗体間接法と直接法の比較、1次抗体の反応条件の検討

2021年2月～2021年11月の間に当院にて1) IgA血管炎の臨床診断のもと皮膚生検が実施され、2)凍結切片による蛍光抗体間接法にてIgAが陽性であった5例と検討1のFFPE切片を用いた蛍光抗体間接法にてIgA陽性であった1例の合計6例を対象とした。また、非IgA血管炎にて皮膚生検が施行され、凍結切片に対する蛍光抗体直接法でIgA陰性が確認されている1例を陰性対照、IgA腎症にて腎生検が施行され凍結切片に対する蛍光抗体直接法でIgA陽性が確認されている1例を陽性対照とした。

蛍光抗体間接法は検討1と同様の方法で行ったが、1次抗体の反応条件を1時間・室温と24時間・4℃の2条件を設定した。蛍光抗体直接法は1次抗体(抗ヒトIgAヤギ抗体(α-chain)106G、MBL)を用い、反応時間については蛍光抗体間接法と同様に2つの条件を設定した。

(倫理面への配慮)

本研究は既存の病理検体とカルテ情報の一部を用いた研究であり、倫理委員会申請後、診療科Webでのオプトアウトで対応した。

### C. 研究結果

#### 検討1: FFPE切片に対するIgA蛍光抗体間接法の有用性の検討

陽性対照の全例で糸球体が陽性であること、糸球体以外に陽性所見がないこと、陰性対照の皮膚組織が陰性であることが確認できた。皮膚IgA血管炎7例のうち、1例で真皮上層の血管壁に一致する顆粒状の陽性所見が観察された。しかし、蛍光強度は微弱で注意深い観察を要した。他の6例では明らかな陽性所見を確認できなかった。

#### 検討2: FFPE切片に対するIgA蛍光抗体間接法と直接法の比較および1次抗体の反応条件の検討

陽性対照の糸球体が陽性であること、糸球体以外に陽性所見がないこと、陰性対照が陰性であることを確認した。

蛍光抗体間接法・24時間・4℃では検討1で陽性であった1例を含む全例で比較的明瞭な陽性所見が確認できた。蛍光抗体間接法・1時間・37℃では明瞭な陽性所見が得られたのは2例であり、2例は陽性/陰性の判定が困難、2例は陰性であった。蛍光抗体直接法・24時間・4℃では、4例で比較的明瞭な陽性所見が得られたが、2例は陽性/陰性の判定が困難であった。蛍光抗体直接法・1時間・37℃では陽性は2例にとどまり、4例は陰性であった。

### D. 考察

FFPE切片を用いた蛍光抗体法でも陽性対照の糸球体以外の部分が陽性にならず、陰性対照の皮膚組織が陰性であることが確認できた。すなわち今回の検討で偽陽性所見は認められず、FFPE切片に対する蛍光抗体法は特異性の点で大きな問題はないと考えられた。

IgAを高率、高感度で検出する為には、1次抗体を24時間・4℃で反応させる方法が適していた。この条件であれば蛍光抗体直接法でも比較的高い陽性率が得られたが、皮膚IgA血管炎のIgAの陽性強度はIgA腎症におけるIgAの陽性強度と比較して微弱にとどまることが多く、陽性・陰性の判定に迷う場合が少なからずあった。従って、FFPE切片を用いたIgAの証明には、1次抗体の反応時間を24時間・4℃とし、蛍光抗体間接法を用いるのが現時点における最適な方法と考えられた。

今後、より発色の強い蛍光色素の使用、FFPEからのタンパク質抽出法の検討に加え、IgA血管炎の病期による陽性率の差、凍結切片に対する蛍光抗体直接法にて陰性であった皮膚IgA血管炎症例

に対する検討、さらに、感度、露光時間など撮影条件の検討を行う予定である。

#### E. 結論

FFPE 切片に対する蛍光抗体法は皮膚 IgA 血管炎における IgA 沈着の証明に有用である。FFPE 切片に対して IgA の蛍光抗体法を施行する場合、1 次抗体を 24 時間、4°C で反応させ、間接法を行うことが現時点での最適な方法と考えられた。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 石津明洋. 血管炎の病理. 臨床放射線 66(10): 975-981, 2021.
- 2) 石津明洋, 益田紗季子, 西端友香. 小型血管の血管炎. 病理と臨床 39(11): 1116-1122, 2021.

##### 2. 学会発表

- 1) 石津明洋. FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出 (進捗報告). 第 9 回日本皮膚科学会新血管炎・血管障害診療ガイドライン改訂委員会. 2021, 11. 28 (東京)

#### H. 知的財産権の出願・登録

該当なし

症例	Frozen IgA 直接法 *	FFPE IgA 間接法
1	+	+
2	+	-
3	+	-
4	+, weak	-
5	+, weak	-
6	+, weak	-
7	+	-
Negative control 1	not examined	-
Negative control 2 (PR3-ANCA(+))	not examined	-

\*外部施設にて実施された凍結切片による評価  
検討① 結果

症例	蛍光抗体 間接法		蛍光抗体 直接法	
	1 時間、 室温	24 時間、 4°C	1 時間、 室温	24 時間、 4°C
1*	+	+	+	+
2	+	+	-	±
3	±	+	-	±
4	-	+	-	+
5	±	+	+	+
6	-	-	-	+
Negative control	-	-	-	-

\*検討①の症例 1 と同一例  
検討② 結果

# 【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）

分担研究報告書

難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究

令和 3 年度 領域横断分科会活動報告

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 学術研究院 医歯薬学域 教授  
坂東 政司 自治医科大学 医学部内科学講座 呼吸器内科学部門 教授  
藤井 隆夫 和歌山県立医科大学 医学部 教授  
中村 好一 自治医科大学 医学部 教授

研究協力者：

安倍 能之 順天堂大学 医学部 膠原病内科 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(特任)  
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  
木田 節 京都府立医科大学大学院 医学研究科免疫内科学 特任教授  
尾内 善広 千葉大学大学院 医学研究院 公衆衛生学 教授

研究要旨 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、ガイドライン作成のためのシステマティック・レビュー実施者の育成、血管炎に関する新規検査・治療の開発状況、国際共同臨床研究への参加支援などに関する研究を引き続き行った。

A. 研究目的

血管炎の診療実態調査、医師および患者向けの血管炎に関する知識の普及・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し情報を共有すること、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等を目的とし、すべての原発性血

管炎に係る活動を実施する。

## B. 研究方法

### 1) 診療実態調査、普及・啓発活動について

市民公開講座動画の追加配信を行った。ANCA 関連血管炎診療を行っている医師を対象とした診療実態に関するアンケート調査結果の解析を行った（別途報告）。今年度は、高安動脈炎・巨細胞性動脈炎の診療を行っている医師（循環器内科、膠原病内科、心臓血管外科、他）を対象とした診療実態に関するアンケート調査を大型血管炎分科会の助言を得て立案、実施した。

### 2) 国際的活動と最新の情報収集について

Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC) Investigators Meeting に出席（オンライン参加）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、新規研究を開始するとともに既存の研究についても推進した。

### 3) 新規検査および治療の開発状況について

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、新規検査および治療についての情報を収集しアップデートした。

### 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）実施研究者の育成

調査研究班が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（別途報告）。（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

市民公開講座については、昨年度は COVID-19

流行のため、「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、各 20-30 分 9 タイトルの患者教育動画のインターネット配信を行った。今年度は、バージャー病、悪性関節リウマチ、ANCA 関連血管炎の肺病変について、血管炎と腎臓病について、血管炎の薬剤使用時の日常生活の注意点、血管炎の新しい治療薬、の 6 コンテンツを作製し追加配信した。動画は研究班のホームページから随時アクセス可能とした。

高安動脈炎および巨細胞性動脈炎の診療実態について、最近の診療経験を有する内科医、外科医、等を対象とした診療に関するアンケート調査を実施した。循環器内科、膠原病内科、心臓血管外科、小児科を含む 328 名の回答について、結果を解析中である。

### 2) 国際的活動について

2021 年 10 月 30 日に Web にて VCRC Investigators Meetin が開催され、本研究班から複数名が参加し、最新の国際臨床研究の情報を共有した。Vasculitis Pregnancy Registry (V-PREG) は VCRC プロジェクトであり、国内でもホームページ“Pre-mama”の日本版が公開され、レジストリが進行中である。ARAMIS は皮膚血管炎を対象とした国際共同ランダム化比較試験で、全体で 90 例目標で 64 例登録、国内では特定臨床研究として実施中であり目標症例数 12 例のところ 8 症例が登録されている。ANCA 関連血管炎の患者報告アウトカムである AAV-PRO については日本版プロトタイプが完成し、検証試験について計画中である。また、COVID-19 パンデミック前後の ANCA 関連血管炎の治療内容等を調査する国際共同研究 AAV during COVID-19 pandemic 観察研究 (J-CANVAS) が開始され、当分科会分担研究者施設等が参加している。本研究代表者がオーガナイザーで、Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) 主催で 2022 年 5 月に開催される APLAR Vasculitis Special Interest Group



Webinar について、当分科会ではディスカッションの題材となる症例選択、プレゼンテーションビデオ作成を行い、準備協力中である。

3) 新規検査および治療の開発状況について  
血管炎の介入試験で VCRC Investigators Meeting で紹介、もしくは ClinicalTrials.gov. に登録されている第Ⅱ相以上の血管炎の臨床試験件数は、巨細胞性動脈炎 24 件 (登録終了 12 件)、高安動脈炎 12 件 (3 件)、結節性多発動脈炎 5 件 (3 件)、顕微鏡的多発血管炎 21 件 (16 件)、多発血管炎性肉芽腫症 35 件 (24 件)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 13 件 (7 件) であった。その中で、大型血管炎の GUSTO 試験、TitAIN 試験、ANCA 関連血管炎の LoVAS 試験、IXPLORE 試験など代表的試験について解説を行った。検査に関する進行中の臨床研究としては、巨細胞性動脈炎 16 件、高安動脈炎 7 件、ANCA 関連血管炎 11 件などが抽出され、大型血管炎の画像検査が主体であり、ANCA 関連血管炎では可溶性 CD95 (FAS) リガンドなどがバイオマーカーとして報告されており、これらについて解説を行った。結果は研究班ホームページに掲載した。

4) 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) 研究者の育成

診療ガイドライン作成の SR 勉強会を継続して開催した。終了後に自己評価等に関するアンケート調査を行った (別途報告)。

#### D. 考察

高安動脈炎および巨細胞性動脈炎の診療実態に関するアンケート調査を実施し、結果を解析中であるが、2017 年改訂日本循環器学会診療ガイドラインの参考度合や検査・治療内容に関する診療科間の相違の有無など解析を行い、国内の診療実態を明らかにする予定である。市民公開講座については、動画配信のコンテンツを追加する形でより多くの患者のニーズに答えられるようにした。

国際共同研究について、新規課題も開始してお

り、順調に進行している。新規検査・治療についての情報は引き続き定期的に検索する予定である。

#### 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実施して一定の成果を得た。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

・Kuroda Y, Tanaka T, Miyagawa T, Hamada H, Abe H, Ito-Ihara T, Asada R, Fujimoto Y, Takahashi D, Tetsunaga T, Kaneuji A, Takagi M, Inaba Y, Morita S, Sugano N, Tanaka S, Matsuda S, Akiyama H; TRION trial collaborators: . Recombinant human FGF-2 for the treatment of early-stage osteonecrosis of the femoral head: TRION, a single-arm, multicenter, Phase II trial. Regen Med, 2021;16:535-548

・Noda K, Kawai K, Matsuura Y, Ito-Ihara T, Amino Y, Ushimaru M, Kinoshita A, Tada H, Abe H, Morita S, Shimizu A, Tsuge I, Sakamoto M, Morimoto N. Safety of Silk-elastin Sponges in Patients with Chronic Skin Ulcers: A Phase I/II, Single-center, Open-label, Single-arm Clinical Trial. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2021;9:e3556

・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, 2021; 31(3): 621-628

- Nagasaka K, Kaname S, Amano K, Kato M, Katsumata Y, Komagata Y, Sada KE, Tanaka E, Tamura N, Dobashi H, Nanki T, Harabuchi Y, Bando M, Homma S, Wada T, Harigai M. Nation-wide survey of the treatment trend of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan using the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare Database. *Mod Rheumatol*, 2021; DOI: 10.1093/mr/roab088
- Fujii T, Atsumi T, Okamoto N, Takahashi N, Tamura N, Nakajima A, Nakajima A, Matsuno H, Mukai I, Ishida A, Aizawa K, Kuwana M, Takagi M, Takeuchi T. Post-marketing surveillance of mepolizumab use in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Japan: Interim analysis. *Therapeutic Research*, 2021; 42(6):403-422
- 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 Sjögren's syndrome. *CEN Case Rep*, 2021; 10:53
- 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*, 2021;105:1525
- Endo A, Komagata Y, Yamagishi K, Kawashima S, Arimura Y, and Kaname S. Two distinct subsets of LDGs (low density granulocytes) in ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol*, 2021; doi: 10.1080/14397595.2021.1918883.
- Kawashima S, Kishimoto M, Hibino T, Lee H, Sato Y, Komagata Y, Kaname S. MPO-ANCA-positive Microscopic Polyangiitis Following COVID-19 Infection. *Intern Med*, 2022;61:567
- Fukuoka K, Kishimoto M, Kawakami T, Komagata Y, Kaname S. Plasmapheresis for systemic vasculitis. *Ther Apher Dial*, 2022; doi: 10.1111/1744-9987.13829.
- 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*, 2021;36(8):1452-1463
- Bando M, Homma S, Harigai M. MPO-ANCA positive interstitial pneumonia: Current knowledge and future perspectives. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2021; 38(4): e2021045
- Hisata S, Bando M, Homma S, Kataoka K, Ogura T, Izumi S, Sakamoto S, Watanabe K, Saito Y, Shimizu Y, Kato M, Nishioka Y, Hara H, Waseda Y, Tanino Y, Yatera K, Hashimoto S, Mukae H, Inase N; Diffuse Lung Diseases Research Group of the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. Safety and tolerability of combination therapy with pirfenidone and nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis: A multicenter retrospective observational study in Japan. *Respir Investig*, 2021;59(6):819-826
- Kaneko S, Yamagata K, Usui J, Tsuboi N, Sugiyama H, Maruyama S, Narita I. Epidemiology and temporal changes in the prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: a nationwide 1989-2015 survey. *Clin Exp Nephrol*, 2022;26(3):234-246
- 猪原登志子. 【腎疾患治療薬 update】(第5章) 期待される薬剤 ANCA関連腎炎 補体C5a受容体

阻害薬. 腎と透析, 2021;91:733-738

- ・安倍能之, 田村直人. 【血管炎症候群のすべて】多様な血管を首座とする血管炎 悪性関節リウマチ. 臨床放射線, 2021;66(10):1199-1208
- ・田村直人. リウマチ性疾患の最新の患者評価と治療戦略. 日本内科学会雑誌, 2021;110(9):1958-1964
- ・駒形嘉紀. ANCA 関連血管炎. 東京都医師会雑誌, 2021;74:1022
- ・駒形嘉紀. ANCA 関連血管炎の分類基準・診断基準. リウマチ科, 2022;67:324
- ・坂東政司. ANCA 関連血管炎における肺疾患. 呼吸器疾患最新の治療 2021-2022, 門田淳一, 弦間昭彦, 西岡安彦編集, 南江堂, 東京, 2021;322-325
- ・坂東政司. 膠原病と間質性肺疾患. 皮膚科ベストセレクション 皮膚科 膠原病 皮疹から全身を診る, 藤本学編集, 中山書店, 東京, 2021;14-20
- ・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, 2021;65:61-66
- ・藏本伸生, 藤井隆夫. 結節性多発動脈炎. 診断と治療, 2021;109:1397-1401

#### 学会発表

- ・Kawamoto T, Ogasawara M, Mastuki-Muramoto Y, Ando S, Matsushita M, Yamanaka K, Yamaji K, Tamura N. Proposal of a method for diagnosis as an optimization of Cranial type imaging diagnosis of giant cell arteritis. 23rd Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress 2020, Kyoto, August 28-31, 2021
- ・萩原通友, 小山真由子, 平井琢也, 多田久里守, 小笠原倫大, 野澤和久, 山路健, 田村直人, 両側高度難聴を呈した ANCA 関連血管炎性中耳炎の 1 例. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会, Web 開催, 2021 年 4 月 26-28 日
- ・齋藤拓海, 箕輪健太郎, 河本敏雄, 天野浩文, 山路健, 田村直人, 低補体性蕁麻疹様血管炎に

Jaccoud 関節症と心臓弁膜症を合併した女性の 25 年間の経過. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会, Web 開催, 2021 年 4 月 26-28 日

- ・河本敏雄, 小笠原倫大, 松木祐子, 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 巨細胞性動脈炎のCranial typeの画像診断の最適化 早期診断における血管エコーの有用性の提示と血管エコー診断の普及法の提案. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会, Web 開催, 2021 年 4 月 26-28 日
- ・篠浦まりな, 鈴木智, 大谷友也, 池田圭吾, 山路健, 田村直人, 森本真司, 感染性心内膜炎との鑑別を要した巨細胞性動脈炎の一例, 第 31 回日本リウマチ学会関東支部学術集会, 虎ノ門ヒルズフォーラム, 東京, 2021 年 12 月 11 日
- ・田村直人, 中小型血管炎, 第 85 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 京王プラザホテル ハイブリッド開催, 東京, 2021 年 11 月 13-14

H. 知的財産権の出願・登録  
特になし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)  
分担研究報告書

ANCA 関連血管炎の治療実態に関するウェブアンケート調査：横断研究

研究分担者 藤井 隆夫	和歌山県立医科大学医学部 リウマチ・膠原病科学講座	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
研究協力者 宮脇 義亜	岡山大学学術研究院医歯薬学域 腎・免疫・内分泌代謝内科学 岡山大学病院 新医療研究開発センター 臨床研究部	助教
研究協力者 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
研究協力者 小寺 雅也	独立行政法人地域医療機能推進機構 中京病院 皮膚科	部長

研究要旨 診療ガイドラインは治療の標準化に貢献している。ANCA 関連血管炎 (AAV) 診療ガイドライン 2017 の対象疾患における血管炎非専門医を含む内科医の ANCA 関連血管炎の診療実態を明らかにする。ウェブ質問票を用いた横断研究。対象は年間 5 名以上の治療経験を有する地域中核病院の内科医 202 名 (呼吸器、腎臓、膠原病、その他の内科がそれぞれ 49 名、65 名、61 名、27 名)。寛解導入で 60% 以上の患者に、グルココルチコイドにシクロホスファミドあるいはリツキシマブを併用すると回答した割合は 31.5% (95%CI 25.1-38.5)、膠原病内科医に多かった。本結果は血管炎非専門医を含む医師集団における公表されたエビデンスと臨床現場で実践される治療方針との間の障壁に関する知見を提供するものである。

A. 研究目的

ANCA 関連血管炎 (AAV) は、過去 20 年間の臨床試験成績により推奨治療が大きく様変わりし、MPA/GPA に対する寛解導入療法は高用量グルココルチコイドとシクロホスファミド (CY) またはリツキシマブ (RTX) を併用した治療が標準的治療とされている。試験結果に準拠して作成された診療ガイドラインは新たな治療法の標準化と対象疾患の予後の改善に寄与してきた。

本邦では近年、膠原病リウマチ内科、腎臓内科、呼吸器内科を含む複数の診療科の医師で構成された厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班により AAV 診療ガイドライン 2017 が作成された。その中では我が国の AAV 診療に携わる非専門医を含む医師を利用者と想定し、成人の顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) を対象疾患と規定している。

AAV 診療ガイドライン 2017 が想定した集団、特に AAV 診療に携わる非専門医を含む医師集団がどの程度このガイドラインの記載に準拠し治療にあっているか評価する試みはほとんど実施されてこなかった。

本研究は AAV 診療ガイドライン 2017 の対象疾患で、血管炎非専門医を含む内科医における ANCA 関連血管炎の診療実態を明らかにすること、さらに治療薬選択の選好を調査し、公表されたエビデンスと臨床現場の実践との間の一致の程度を評価することを目的とした。

B. 研究方法

本研究は、ウェブ質問票を用いた横断研究で、2021 年 1 月 15 日から 2 月 1 日までウェブ調査会社により実施された。ウェブ調査会社に事前登録

されたモニター会員医師が本研究の対象候補者であった。候補者 1630 名にスクリーニング調査票を配布し、以下の基準を満たした者を登録した。

- 1) 12 カ月以内に MPA/GPA の診療および治療経験を 5 例以上有する（と回答した）者
- 2) 地域中核病院（大学病院、公立病院、私立病院）に勤務している者
- 3) 内科系診療科（消化器内科、循環器内科、呼吸器内科、神経内科、糖尿病内科、内分泌代謝内科、腎臓内科、血液内科、膠原病・リウマチ内科、アレルギー内科）に所属している者

並行して東日本/西日本（地理的分布）かつ各診療科（呼吸器内科、腎臓内科、膠原病・リウマチ内科、その他の内科）で分けた層毎に、事前に設定した目標人数に達するまで連続サンプリング（回答順）を行った。回答の不正アクセスや二重回答の抑止に関する電子的保護は同社により実施された。

主要評価項目は、AAV 診療ガイドライン 2017 で公表されたエビデンス（CY/RTX 併用）と臨床現場の実践との間の一致の程度であった。その定量化のため、難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班のサブワーキンググループ（皮膚科 1 名、腎臓内科 2 名、膠原病・リウマチ内科 3 名、呼吸器内科 3 名）により、公表されたエビデンスと臨床現場の実践との間の一致の定義について既報を参考に、寛解導入時に年間 60%以上の患者で CY/RTX 併用と回答した場合を一致、と事前に取り決めた。作成された質問票は、過去 1 年間の実際の処方経験を尋ねる領域と、薬剤選択に関する医師の選好を尋ねる領域で構成された。後者は寛解導入、寛解維持、80 歳以上の患者に対する寛解導入、クレアチニン 2.5mg/dL（すなわち推定糸球体濾過量 22ml/min/1.73m<sup>2</sup>）の腎不全患者に対する寛解導入、を想定した医師の治療薬の選好を評価するための 2 つのシナリオ設問が含まれた。

副次評価項目として、公表されたエビデンスと臨床現場の実践との間の一致と診療科との関連を評価した。複数のモデルに分けて、年齢区分（20-29、30-

39、40-49、≥50）、性別、12 ヶ月以内に治療した MPA/GPA 患者数（5-10、11-20、≥21）、診療科（呼吸器内科、腎臓内科、膠原病・リウマチ内科、その他の内科）、治療の際に参考にする情報源（同僚、教科書、学術誌以外、インターネット、日本語の学術誌、英文の学術誌、診療ガイドライン、学術セミナー）を用いて、多重ロジスティック回帰分析によりオッズ比（OR）と 95%信頼区間（CI）を算出した。

本研究は、岡山大学病院臨床研究審査専門委員会の倫理承認（承認 No. 2104-040）を得て、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、無記名で患者情報を含まない質問票に由来する匿名化された情報（特定の個人を識別することができないものに限る）を用いて実施した。

### C. 研究結果

呼吸器内科、腎臓内科、膠原病・リウマチ内科、その他の内科の医師集団 335 名のうち、最近 1 年間で 5 例以上の治療経験がある 202 名を解析対象とした。対象者は診療科別には呼吸器内科 49 名、腎臓内科 65 名、膠原病・リウマチ内科 61 名、その他の内科 27 名（総合内科 15 名（55.6%）、消化器内科 3 名（11.1%）、循環器内科 4 名（14.8%）、神経内科 3 名（11.1%）、血液内科 2 名（7.4%））であった。寛解導入の際、1 年間で受け持つ MPA/GPA 患者の 60%以上に CY または RTX（CY/RTX）を併用するとした医師の回答割合は 31.5%（95%CI 25.1-38.5）、重度の腎障害を有する MPA/GPA に限定した場合は 35.3%（95%CI 28.4-42.7）であった。診療科別にみると呼吸器内科 30.4%、腎臓内科 16.9%、膠原病・リウマチ内科 52.5%であり、公表されたエビデンスと臨床現場の実践との間の一致率は診療科により大きく異なっていた。重度の腎障害を有する MPA/GPA に限定した場合、呼吸器内科で 23.1%、腎臓内科で 26.5%、膠原病・リウマチ内科で 59.0%であった。

MPA/GPA 年間患者数、診療科、治療の際に参考にする情報源をモデル加えた多重ロジスティック回帰分

析において対象者が所属する診療科（膠原病・リウマチ内科）は、公表されたエビデンス（CY/RTX 併用）と臨床現場の実践との間の一致と関連していた（全 MPA/GPA 患者：OR 4.12、[95% CI 1.35 to 12.65]、 $p = 0.01$ 、重度腎障害を有する MPA/GPA 患者：OR 4.40 [95% CI 1.39 to 13.97]、 $p = 0.01$ ）この結果は、医師の年齢、性別で調整した別のモデルでも類似していた。（全 MPA/GPA 患者：OR 4.30、[95% CI 1.45 to 12.76]、 $p = 0.01$ 、重度腎障害を有する MPA/GPA 患者：OR 4.21 [95% CI 1.36 to 13.02]、 $p = 0.01$ ）

高齢者、腎不全の MPA/GPA 患者を想定したシナリオにおいてリツキシマブはリウマチ科で選択する割合が高かった。

#### D. 考察

本研究の対象医師 202 名のうち、約 30%が寛解導入療法の際に CY/RTX を併用し、約 15%が PEX を使用と、回答した。この結果から GPA/MPA 患者の寛解導入療法時において診療ガイドラインで公表されたエビデンスと臨床現場の実践との間に障壁の存在が示唆された。先行研究によると、国内 MPA/GPA の寛解導入時に CY を併用している症例の割合は全体の 35%-42%、と海外に比べて低率であることが示されている。本邦の患者は高齢で肺疾患合併例が多い特徴があり、重篤感染症を念頭においた現場の薬剤選択が理由のひとつとして挙げられた。2015 年と今回の調査を比べて CY/RTX 併用の割合が類似した点は、現在においてもステロイド単独治療が寛解導入療法時の主要な位置づけであることを裏付けており、本邦における生命予後改善を直接的に裏付けるエビデンスがまだ十分ではないことから、CY/RTX 併用療法を用いるうえで潜在的な障壁となった可能性がある。血漿交換療法の使用が低率であることについては、整った設備や環境がなければ実施可能性に制限がある治療であること、近年、公的保険の適用が拡大されたがそれまではコスト面において障壁があったこと、先立って発表された大規模臨床試験 PEXIVAS の

結果に影響を受けたこと、が考えられた。

CY/RTX 併用割合については、診療科別に腎臓内科 16.9%、呼吸器内科 30.4%、膠原病・リウマチ科 52.5%、その他内科 22.2%であった。多変量解析の結果からも膠原病・リウマチ科は CY/RTX 併用割合が高いことが裏付けられている。本研究では、寛解導入療法の治療薬選択について具体的なシナリオを提示し医師の選好を調査している。寛解導入療法における RTX 併用は膠原病・リウマチ科医で 30.4%と、他診療科より高率で、興味深いことに高齢者や腎不全合併例を想定したシナリオにおいてその傾向は顕著に見られ CY より RTX の併用が高率であった。RTX は腎機能が低下した高齢者でも用量調整の必要がないこと、CY に比べて骨髄抑制・性腺毒性・発がん性等の重篤有害事象が少ないこと、等が RTX 併用の背景にあるとみられる。AAV 診療ガイドライン 2017 では寛解導入療法時の RTX 併用を、CY の代替薬として位置づけているが、ある意味で公表されたエビデンスと実践の間の障壁とも言えるかもしれない。全身性血管炎によらず、グルココルチコイドの長期使用が不可逆的な害を誘発することは広く知られており CY/RTX 併用下に速やかにその減量を進める必要がある。AAV 診療ガイドライン次回改訂には、RTX の位置づけを見直すことにより診療科間の RTX 併用の均てん化が必要かもしれない。

#### E. 結論

本研究結果は、MPA/GPA に対する寛解導入療法において、診療ガイドラインで公表されたエビデンスと、臨床現場で実践されている治療方針との間の障壁に関する知見を提供するものである。また今回収集された情報は、AAV 診療ガイドライン改訂後に MPA/GPA を診療する非専門医を含む医師集団で、実践されている治療方針を再評価するうえで有用と考えられる。公表されたエビデンスと臨床現場の実践との間の障壁を埋めるために、さらなる研究が必要である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

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

ガイドライン作成のためのシステマティックレビュー研究者育成に関する研究

研究分担者 矢嶋宣幸 昭和大学 医学部内科学講座リウマチ膠原病内科学部門 准教授

研究要旨 質の高いシステマティックレビューを遂行可能な人材育成を目的とし、実際のCQを用いて勉強会を行った。合計3回の勉強会、および、各班成果発表会をコクランジャパンの支援のもと実施し、勉強会に対する評価をアンケートで行った。SRに対する自信や意欲の高まりを得ることができた。今後も継続的な勉強環境の提供を図ることが重要である。

A. 研究目的

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および自己免疫疾患に関する調査研究班は、各班で作成する診療ガイドラインのSystematic Review (SR)を実施するにあたり、質の高いSRを遂行可能な人材育成を目的として、実際のCQを用いたSR勉強会を両班合同で行った。文献検索、Risk of Bias評価、メタ解析の合計3回の勉強会、および、各班成果発表会をコクランジャパンの支援のもと以下のスケジュールで実施した。

第1回勉強会 2020/10/18開催

13:00-13:30 開会挨拶・自己紹介・SRに関するイントロダクションのQ&A(渡辺)  
13:30-14:30 レビュークエスチョン設定演習(辻本)  
14:30-15:15 研究の検索演習(山路)  
15:15-15:30 データ抽出・Risk of bias評価・メタアナリシスの概要Q&A(渡辺)  
15:30-15:45 観察研究の系統的レビュー概要Q&A(大田)  
15:45-16:15 登録基準チェック(Rayyan)演習(渡辺)  
16:15-17:00 質疑応答、閉会挨拶(大田)

第2回勉強会 2021/2/21開催

13:00-13:15 開会挨拶・自己紹介(渡辺)  
13:15-13:45 データ抽出演習(山路 or 須藤)  
13:45-14:00 休憩  
14:00-15:20 ROB2演習(渡辺)  
15:20-16:20 ROBANS演習(須藤)  
16:20-16:50 個別CQ進捗報告・相談(渡辺)  
16:50-17:00 閉会挨拶

第3回勉強会 2021/5/30開催

13:00-13:30 開会挨拶・自己紹介(渡辺)  
13:30-14:30 RevMan演習  
14:30-14:45 休憩  
14:45-15:45 GRADE演習  
15:45-16:15 E t D講義・演習  
16:15-16:50 個別CQ進捗報告・相談  
16:50-17:00 閉会挨拶

成果発表会

血管炎班成果発表会 2021/8/7開催  
JIA班成果発表会 2021/8/20開催  
AOSD班成果発表会 2021/10/24開催

実施後、この勉強会に対する評価をアンケートで行った。

B. 研究方法

勉強会に参加した30名を対象として、勉強会終了後にメールベースで勉強会に対するアンケートを実施した。参加者の属性（医師年数、施設規模など）、SRに関する知識に対する自信の変化、ガイドライン作成の作業に対する意欲、SRの学習環境について、リッカート尺度、自由記載にて収集した。平均（標準偏差）n（パーセント）にて記述した。

（倫理面への配慮）



無記名でのアンケートとし、個人情報収集しなかった。

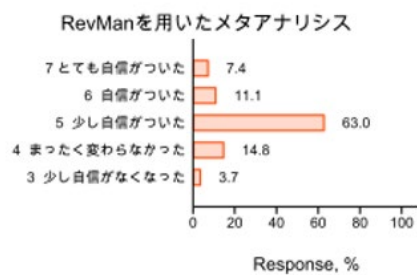
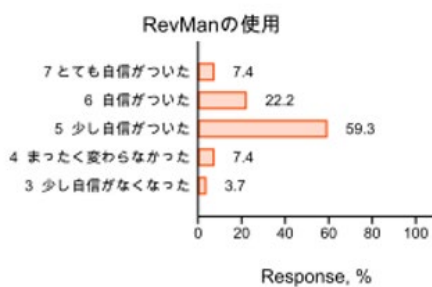
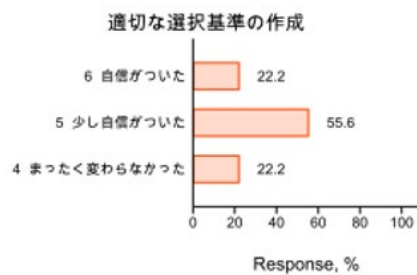
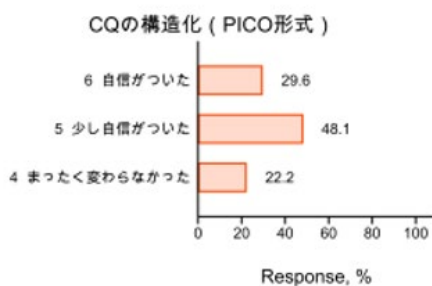
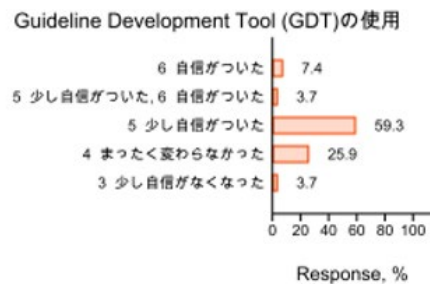
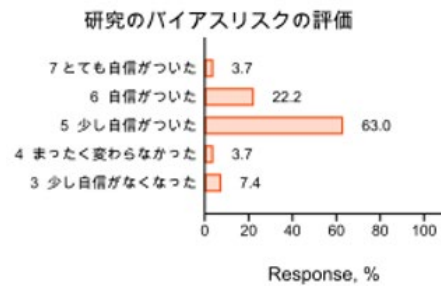
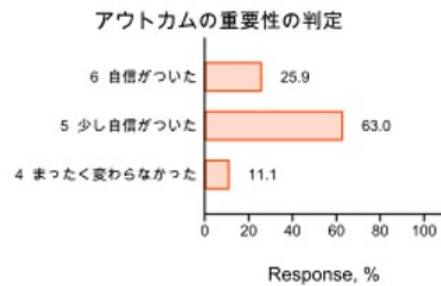
### C. 研究結果

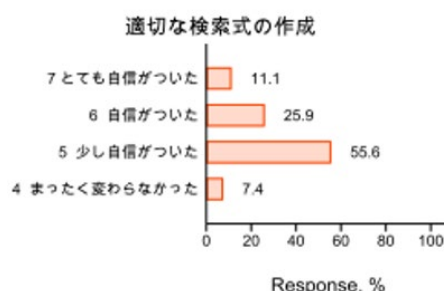
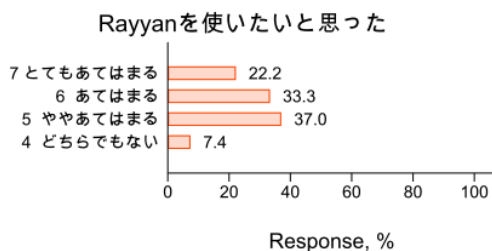
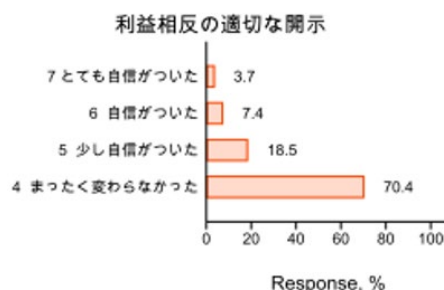
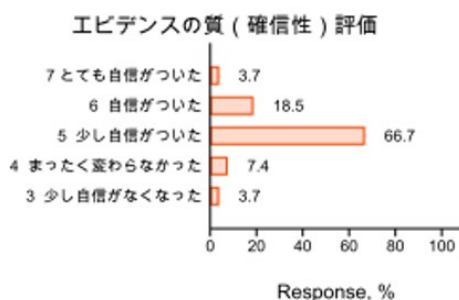
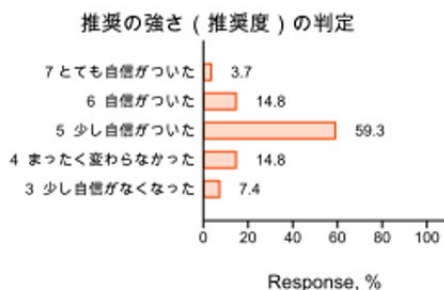
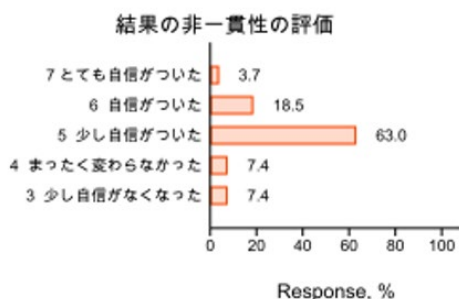
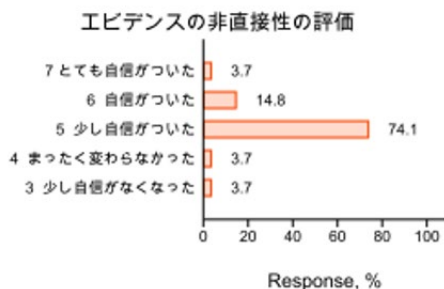
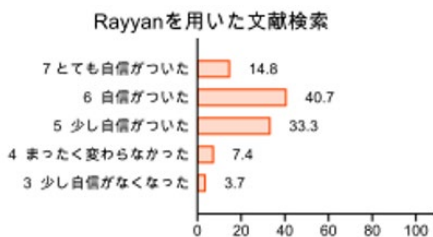
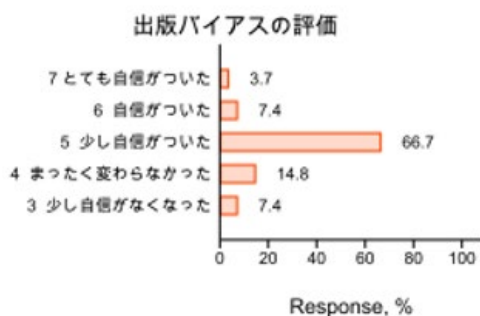
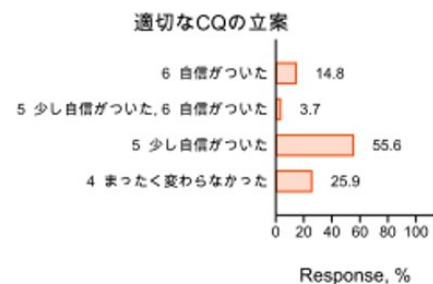
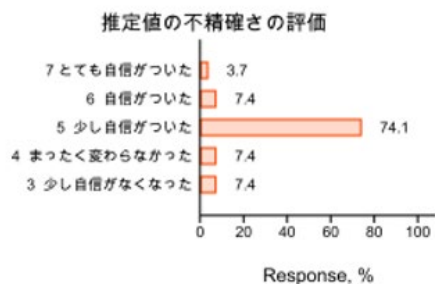
30名のうち27名より回答を得た。卒後年数は平均14.1年であり、大学病院勤務者が63%であった。臨床研究の経験年数は5-8年が10名(37%)と最も多く、勤務時間内で研究に使用できる時間は0-19%と答えた方が14名(52%)と最多であ

回答者背景	Total
	N=27
医学部卒後年数, 年, 平均(SD)	14.1 (4.7)
SR実施経験あり	7 (26%)
SR学習経験あり	12 (44%)
勤務時間の中で研究に使用できる時間のおおよその割合 (%)	
0-19%	14 (52%)
20-39%	10 (37%)
40-59%	2 (7%)
60-79%	1 (4%)
Review Manager使用経験あり	5 (19%)
Rayyan使用経験あり	4 (15%)
これまでの臨床研究の経験年数	
1. ~4年	7 (26%)
2. 5~8年	10 (37%)
3. 9~12年	5 (19%)
4. 13~16年	3 (11%)
6. 21年~	2 (7%)

った。また、SR学習経験があったのは12名(44%)であった。

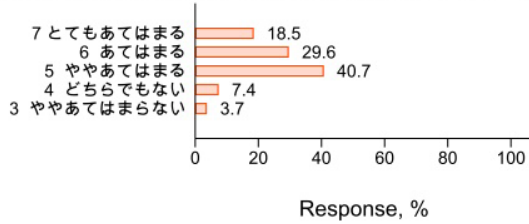
実際に勉強した各SR作業に対する自信に関連した質問(17項目)では、少し自信がついた・自信がついた・とても自信がついた、と答えた方が70.4-92.6%であった



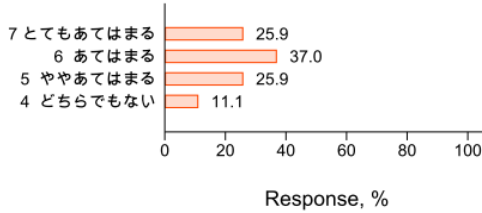


次に、今後のガイドライン作成作業に対する意欲に関連した質問（7項目）では、ややあてはまる・あてはまる・とてもあてはまる、と答えた方が62.9-92.6%であった。

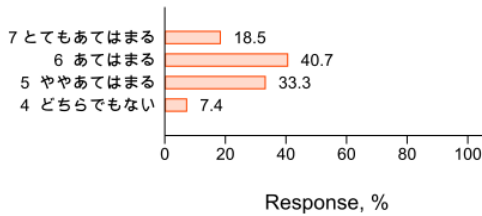
### 推奨の強さ（推奨度）の判定に参加したいと思った



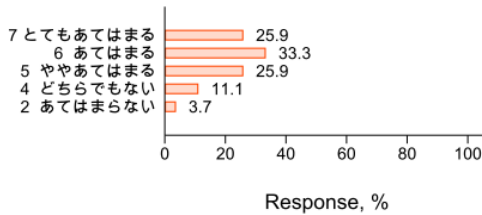
### CQの立案に参加したいと思った



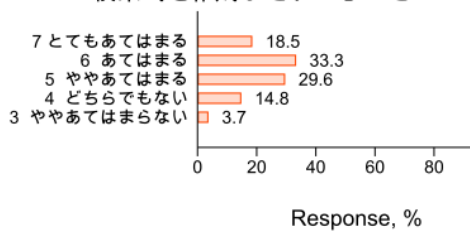
### RevManを使いたいと思った



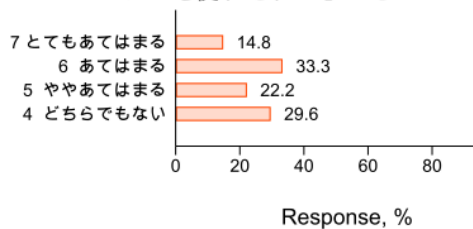
### SRチームへ参画したいと思った



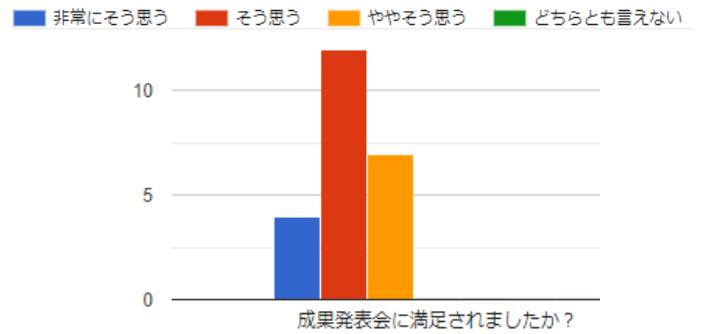
### 検索式を作成したいと思った



### GDTを使いたいと思った



成果発表会に対する満足度も高い結果であった。



### D. 考察

研究環境やSR学習環境が不十分である一方、SR勉強会後の各作業に対する自信および意欲は高いことがわかった。SR学習環境が不十分であった中で、リウマチ膠原病領域の難病班、学会といった学術団体にて系統だったSR教育を初めて提供できたことは意義が高いと考える。また、実際のCQを利用しOJTを意識した勉強会の実施、チームとしての教育による組織を横断した人材の交流形成が、SRに対する自信や意欲を高めたと考えられる。アンケート評価の限界としては、対象群（非教育群）をおいていないため比較検討ができなかった。しかしながら、参加者のSRへの意欲は高く、継続的なSRへの参加が期待されSR遂行の質は向上したと考える。

### E. 結論

ガイドラインの実際のCQを用いてSR勉強会を実施した。SRに対する自信や意欲の高まりを得ることができた。今後も継続的な勉強環境の提供を図ることが重要である。

### F. 健康危険情報

特記事項無し

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

・特になし

2. 学会発表

・特になし

H. 知的財産権の出願・登録

特記事項無し

# 【小兒血管炎研究】

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

難治性血管炎の医療水津・患者 QOL 向上に資する研究

令和3年度 小児血管炎研究活動報告

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 膠原病リウマチ内科学・准教授
	伊藤秀一	横浜市立大学大学院 医学研究科 発生生育小児医療学・主任教授
	神田祥一郎	東京大学 医学部 小児科・講師
	三浦健一郎	東京女子医科大学 医学部 腎臓小児科・准教授
	服部元史	東京女子医科大学 医学部 腎臓小児科・教授
	小林 徹	国立成育医療研究センター 臨床研究センター データサイエンス部門・部門長
	鮎澤 衛	日本大学 医学部 小児科・准教授
	尾内善広	千葉大学大学院 医学研究院 公衆衛生学・教授
	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および啓蒙活動を横断的に推し進めた。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、特徴的な臨床像が明らかになった。結節性多発動脈炎は、初めての全国調査を計画している。川崎病においては指定難病疾病追加申請を行った他、新型コロナウイルス感染症と川崎病との関連について調査を行った。ANCA 関連血管炎では学会学術集会でのワークショップ・シンポジウム開催や論文作成を中心に啓蒙活動を行った。

小児血管炎の診断基準・治療指針・重症度分類、疫学調査、小児から成人への移行期医療、妊娠・出産などについての研究を進め、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、開催し啓蒙活動を行っていく。

- A. 研究目的 節性多発動脈炎、川崎病、ANCA 関連血管炎) 研究を  
小児領域における難治性血管炎（高安動脈炎、結 横断的に推し進める。

## B. 研究方法

①小児血管炎研究：小児血管炎疾患についての啓発活動を行う。

②高安動脈炎（TAK）：大型血管炎臨床分科会活動の一環として、1) TAK 女性患者と妊娠・出産の実態調査を継続して進め、2) 小児 TAK のトシリズマブ使用実態を把握する。

③結節性多発動脈炎（PAN）：小児 PAN の実態調査を行う。

④川崎病（KD）：1) 新型コロナウイルス感染症流行下での KD の発生状況、COVID-19 関連多系統炎症性症候群(MIS-C)と KD との関連について国内外で情報交換を図る。2) KD 既往患者、家族を対象とした公開講座を開催する。

⑤ANCA 関連血管炎（AAV）：1) 小児血管炎、MPA/GPA WG に参加し活動を行う。2) 小児 AAV における啓蒙活動を行う。

（倫理面への配慮）

疫学研究は疫学研究倫理指針に基づき、前向き研究は患者説明書にて説明後、同意書を文書にて取得した。後ろ向き研究に関しては、研究に関するポスター掲示、診療科(病院)の WEB に情報を掲示し研究対象患者に研究実施を通知した。

## C. 研究結果

①小児血管炎研究：

2021 年 11 月第 41 回日本川崎病学会学術集会（鮎沢衛会長）にて本研究班と日本川崎病学会との合同企画「小児の血管炎：日常診療から難治例まで」を開催し、針谷正祥班長はじめ班員が座長・発表を行った。

②高安動脈炎（TAK）：

1) 大型血管炎コホート研究対象施設を中心に、2022 年 1 月 8 日集計で倫理委員会承認 19 施設から 51 症例、69 妊娠の登録を得た。69 妊娠のうち 66 妊娠 (95.7%) で生産児が得られた。出産に至った 49 例 66 妊娠の病型分類は IIa 型が最も多いことが示された。同 49 例の TAK の診断年齢は 22 才、同 66 妊娠の

出産年齢は 31 才（出産年 1969-2021、罹病期間 9 年（いずれも中央値）であった。妊娠前治療として、プレドニゾロン(PSL) 51 妊娠(77.3%、投与量中央値 7.5 mg (4-30 mg)/日)、免疫抑制薬 18 妊娠(27.3%)、生物学的製剤 12 妊娠(18.1%)、降圧薬 5 妊娠(7.6%) が投与されていた。外科的治療は、6 例 7 妊娠に施行されていた。妊娠後に免疫抑制剤が 5 妊娠、生物学的製剤が 4 妊娠で中止となった。妊娠経過中は PSL48 妊娠(72.7%、投与量中央値 8 mg (4-30 mg)/日)、免疫抑制薬 13 妊娠(19.7%)、生物学的製剤 9 妊娠(13.6%) が投与された。妊娠経過中の合併症は 20 妊娠(30.3%) に認め、高血圧が最多であった。原疾患やその治療に関連するものとして、2 妊娠で重症感染症、1 妊娠で循環血漿量増加による動脈瘤拡大(出産後大動脈弓部置換術実施)を併発した。原疾患の再燃は 妊娠経過中に 4 妊娠(6.1%)、出産後に 8 妊娠(12.1%) に認められた。1 妊娠で鎖骨下動脈拡張術後の再狭窄を来した。出生児は 13/66 児(19.7%) が早産で、17/59 児(28.8%) が低出生体重児であったが、1 例を除き出生体重 2,000g 以上で出生後の重篤な異常はなく、43/52 児(82.7%) が母乳栄養で哺育された。2022 年 6 月の欧州リウマチ学会 (EULAR) で発表し、論文化の予定である。（詳細は宮前多佳子先生の報告書参照）。

2) 小児 TAK のトシリズマブ使用実態把握：小児 TAK に対するトシリズマブ使用症例集を作成し、2022 年度に出版予定である。

③結節性多発動脈炎（PAN）：

1) PAN WG において小児 PAN の実態把握、啓発活動を行った。

2) 罹患率や治療の実態を明らかにする事を目的とした初の PAN 全国疫学調査を行うため、PAN-WG に公衆衛生・疫学専門家を加えたメンバーによるスタートアップ会議を 2021 年 12 月 3 日に開催し、調査票案、一次調査の対象施設などの議論を行った。実施方法が確定し次第、調査票を発送予定である。その後、二次調査を行い PAN の人口統計学的特徴と疾患特性、治療の実態などを明らかにしていく。

3) 小児慢性特定疾患に登録されている症例を解

析し、いかなる症例が PAN として登録されているかを調査する予定である。

#### ④川崎病 (KD) :

1) 関連 7 学会、AMED 班と共同で本班から小児慢性特定疾患「川崎病性冠動脈瘤」から成人期医療支援への移行を目指す「川崎病性巨大冠動脈瘤」を指定難病追加申請した。

2) 新型コロナウイルス感染症流行下での KD 発生状況調査を行い、迅速に学会 HP に結果を報告し各方面に有用な情報提供を行った。さらに 2019～2020 年における KD 全国調査において、KD の発症数が 2020 年 5 月頃から明らかに減少し、2020 年は 2019 年の約 65%にとどまっていたことが判明した。

3) これまで本邦で発生のなかった MIS-C が 2021 年に入り報告されるようになった。2021 年 2 月 28 日、同意が得られた施設から 5 例の疑い例の症例提示を行い、小児科学会、集中治療学会、米国の専門家との緊急 Zoom ミーティングを行った。その後も症例集積に努めた結果、全国で散発している様子だが確定診断できる症例は 2021 年度末までに 10 例前後であり、日本での発症が欧米に比べ非常に少ないことが明らかになってきている。日本の症例の臨床的な総括を期して 2022 年 1～2 月に全国調査を計画中である。

4) 厚労省「COVID-19 診療の手引き」への執筆を、日本小児科学会の感染症委員会と協力して継続している。

5) 2021 年 10 月 29～31 日に第 13 回国際川崎病シンポジウム (会長鮎沢衛、中村好一) が Web 開催された。25 か国 312 名が参加登録し、282 演題の発表、討論が行われた。さらに、患者会の国際ミーティングを企画し、日・米・カナダ・豪の 4 か国から患者会活動についてプレゼンテーションが行われた。6) 2021 年 11 月 21 日、第 41 回日本川崎病学会総会学術集会 (会頭鮎沢衛) のサテライトプログラムとして市民公開講座を Web 開催し、KD と COVID-19 の関係および KD 患者に対するコロナウイルスワクチン接種について、患者及びその家族に向けて講演を行った。

#### ⑤ANCA 関連血管炎 (AAV) :

1) 小児血管炎、MPA/GPA WG に参加し、診療ガイドライン (手引き) の作成・修正、臨床調査個人票・重症度分類の改訂を行った。

2) 第 56 回日本小児腎臓病学会学術集会においてワークショップを企画、開催した (「ANCA 関連腎炎の最新の知見」)。「ANCA 関連腎炎の疫学—学校検尿の意義」「ANCA 関連腎炎の最新の病因・病態」「ANCA 関連腎炎の診断と治療 update」「ANCA 関連腎炎における腎移植」の 4 つのタイトルで発表を行った。ハイブリッド形式で開催され服部は座長、三浦・神田は演者として参加した。

3) 第 41 回日本川崎病学会学術集会で開催された血管炎シンポジウムに神田が演者として参加した。

4) 2014 年以降の指定難病・小児慢性特定疾病における MPA、GPA、EGPA のデータ収集を申請し、解析予定である。

#### D. 考察

小児血管炎研究体制は、大型、中小型血管炎臨床分科会のもとで順調に研究が進めており、その成果をもとに横断的活動がなされている。

#### E. 結論

今年度も臨床分科会内で研究を継続すると共に、小児血管炎研究体制として情報共有を行った。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kanamori K, Ogura M, Ishikura K, Ishiguro A, **Ito S.** Tocilizumab for Juvenile Takayasu Arteritis Complicated with Acute Heart Failure at Onset. Mod Rheumatol Case Rep. 2021. Dec 14: rxab036.
2. Nozawa H, Ogura M, Miyasaka M, Suzuki H, Ishikura K, Ishiguro A, **Ito S.** Ultrasonography as a Diagnostic Support Tool for Childhood Takayasu Arteritis Referred to



- as Fever of Unknown Origin: Case Series and Literature Review. *JMA J.* 2021. 4(4):358-366.
3. **Ito S**, Fukuda S, Kobayashi T. Epigenetic insights into the pathogenesis of Kawasaki disease. *Pediatr Res.* 2022 Jan 19. doi: 10.1038/s41390-021-01925-5.
  4. Fukuda S, Tanaka S, Kawakami C, Kobayashi T, **Ito S**. Exposures associated with the onset of Kawasaki disease in infancy from the Japan Environment and Children's Study. *Japan Environment and Children's Study (JECS) Group. Sci Rep.* 2021; 11(1):13309. doi: 10.1038/s41598-021-92669-z.
  5. Fukuda S, Kaneta M, Miyake M, Ohya T, Miyakawa K, Iwamoto M, **Ito S**. A case of multisystem inflammatory syndrome in children in a Japanese boy: with discussion of cytokine profile. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2021; 5(2): 442-447.
  6. **Miyamae T**, Inoue Y, Yamaguchi K. Checklist for rapid assessment of independence in children with pediatric rheumatic diseases in transition to adult medical care. *Mod Rheumatol.* 2021 Aug 31:1918858.
  7. Sugihara T, Nakaoka Y, Uchida HA, Yoshifuji H, Maejima Y, Watanabe Y, Amiya E, Tanemoto K, Miyata T, Umezawa N, Manabe Y, Ishizaki J, Shirai T, Nagafuchi H, Hasegawa H, **Miyamae T**, Niino H, **Ito S**, Ishii T, Isobe M, Harigai M. Establishing Clinical Remission Criteria and the Framework of a Treat-To-Target Algorithm for Takayasu arteritis: Results of a Delphi Exercise Carried out by an Expert Panel of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for intractable vasculitis. *Mod Rheumatol.* 2021 Nov 27:roab081.
  8. Mori M, Akioka S, Igarashi T, Inoue Y, Umebayashi H, Ohshima S, Nishiyama S, Hashimoto M, Matsui T, **Miyamae T**, Yasumi T. Transitioning from paediatric to adult rheumatological healthcare: English summary of the Japanese Transition Support Guide. *Mod Rheumatol.* 2022 Feb 28;32(2):248-255.
  9. Sato W, Yokouchi Y, Oharaseki T, Asakawa N, **Takahashi K**. The pathology of Kawasaki disease aortitis: a study of 37 cases. *Cardiovasc Pathol.* 2021. 51:107303.
  10. Shimizu S, **Ayusawa M**, Go H, Nakazaki K, Namiki H, Kasuga Y, Nishimura K, Kanezawa K, Morohashi T, Morioka I.: Characteristics of Kawasaki Disease Patients during the COVID-19 Pandemic in Japan: A Single-Center, Observational Study. *Children (Basel).* 2021 Oct 13;8(10):913. doi: 10.3390/children8100913.
  11. Jimbo S, Fujita Y, Ishii W, Namiki H, Kato M, Komori A, Abe Y, Kamiyama H, **Ayusawa M**, Morioka I. Decreased Stroke Volume and Venous Return in School Children with Postural Tachycardia Syndrome. *Tohoku J Exp Med.* 2021 Mar;253(3):181-190. doi: 10.1620/tjem.253.181.
  12. Watanabe H, Kanemaru K, Hagikura K, Matsumoto T, **Ayusawa M**, Morioka I.: Soluble factors released by dedifferentiated fat cells reduce the functional activity of iPSC cell-derived cardiomyocytes. *Cell Biol Int.* 2021 Feb;45(2):295-304. doi: 10.1002/cbin.11487. Epub 2020 Oct 29.
  13. Miyata K, Miura M, Kaneko T, Morikawa Y, Matsushima T, Sakakibara H, Misawa M, **Kobayashi T**, Yamagishi H. Evaluation of a Kawasaki Disease Risk Model for Predicting Coronary Artery Aneurysms in a Japanese Population: An Analysis of Post RAISE. *J Pediatr.* 2021 Jun 17:S0022-3476(21)00552-7.
  14. Nomura O, Fukuda S, Ota E, Ono H, Ishiguro A, **Kobayashi T**. Monoclonal antibody and anti-cytokine biologics for Kawasaki disease: A

- systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2021 Oct;51(5):1045-1056.
15. 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. *Pediatr Transplant* 2020; 24: e13656. doi: 10.1111/ptr.13656
  16. **伊藤秀一**. 【急速進行性腎炎症候群-Up date】小児の急速進行性糸球体腎炎 ANCA 関連血管炎を中心に. 腎と透析. 2021. 91(3); 361-366
  17. **伊藤秀一**. 【おさえない川崎病ガイドラインのツボ】ガイドラインに基づく急性期治療 血漿交換. 小児科診療 2021. 84(9); 1181-1186
  18. 横内幸, 牧野治樹, **高橋啓**. 【川崎病の病理アップデート】心血管病変を中心に 医学と薬学. 2021; 78(8): 931-937.
  19. 大原関利章, 浅川奈々絵, **高橋啓**. 【川崎病の病理アップデート】川崎病血管炎の動物モデル 医学と薬学. 2021; 78(8):925-930.
  20. **高橋啓**. Clinically isolated aortitis 病理と臨床. 2021. 39(10):1048-1050.
  21. **高橋啓**, 横内幸, 大原関利章. 川崎病-診断と治療、新型コロナウイルス感染症との関連について 診断と治療. 2021. 109(10):1403-1408.
  22. **鮎澤 衛**: 【新興・再興感染症、輸入感染症と周産期医学】新型コロナウイルス (小児、新生児) 川崎病類似疾患など. 周産期医学 2021; 51(3): 358-362.
  23. **鮎澤 衛**: 【おさえない川崎病ガイドラインのツボ】ガイドラインに基づく急性期治療 免疫グロブリン. 小児科診療. 2021; 84(9): 1147-1151
  24. **鮎澤 衛**: 【川崎病-基礎と臨床の最前線】川崎病診断の手引き改訂6版 改訂のねらい. 医学と薬学 2021; 78(8), 939-945.
  25. **鮎澤 衛**: 中村論文に対する Editorial Comment 川崎病冠動脈瘤の遠隔期管理 無症候性虚血に学ぶ. 心臓. 2021; 53(3). 271-272.
  26. **鮎澤 衛**【川崎病-最近の進歩-】診断の手引き改訂6版について. 心臓 2021; 53(3). 228-23.
  27. **鮎澤 衛**: 子どもの皮膚 川崎病診断の手引き改訂6版における皮膚所見について. 日本小児皮膚科学会雑誌. 2021; 40(1) 87-89
  28. **鮎澤 衛**: 【川崎病の今】川崎病診断の手引き改訂第6版のポイント. 小児内科. 2021; 53(1). 46-51
  29. **鮎澤 衛**: 【COVID-19 と小児医療 (Part1)】COVID-19 と川崎病との関係について. 東京小児科医学会報 2020; 39(2): 28-33
  30. 安藤太郎, **三浦健一郎**, 高木陽子, 白鳥孝俊, 藪内智朗, 金子直人, 白井陽子, 石塚喜世伸, 池野かおる, 飯田厚子, 種田積子, **服部元史**. 軽微な学校検尿異常から ANCA 関連腎炎と診断された 1 例. 日本小児腎不全学会誌 2021;41:85-88.
2. 学会発表
    1. **Ito S**, Shimizu H, Fukuda S, Sasaki K, Sakuma H, Kamiyama Y, Kobayashi T. Impact of SARS-CoV-2 pandemic on the incidence of Kawasaki disease and epidemic infections The 13th International Kawasaki Disease Symposium. 2021年10月 (Web)
    2. **Miyamae T**. Translating IL-6 biology into effective treatments in Pediatric Rheumatology in Japan. The 23rd Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress. Aug. 2021(web)
    3. **Miyamae T**, Konda N, Saeki K, Ito S, Iwata N, Nakano N, Nakamura Y, Nakaoka Y, Harigai M. Nationwide clinical epidemiological study of Takayasu Arteritis in Japan 2017. The 27th European Paediatric Rheumatology Congress (PReS), Sep. 2021(web)
    4. Asakawa N, Oharaseki T, Makino H, Yokouchi Y, Miura N, Ohno N, **Takahashi K**. Syk inhibitor suppresses developing Kawasaki disease-like murine vasculitis induced by *Candida albicans* cell-wall polysaccharide. The 13<sup>th</sup>

- International Kawasaki Disease Symposium. 2021Tokyo/Web.
5. Oharaseki T, Asakawa N, Yokouchi Y, Makino H, Miura N, Ohno N, **Takahashi K**. Hyperlipidemia make the long-term prognosis of life poor in a murine model of Kawasaki disease vasculitis induced by Candida albicans water soluble fraction. The 13th International Kawasaki Disease Symposium. 2021Tokyo/Web.
  6. **Takahashi K**. Histopathology of cardiovascular lesions in remote phase of Kawasaki disease -especially in relation to atherosclerosis-. The 13th International Kawasaki Disease Symposium. 2021Tokyo/Web.
  7. Yokouchi Y, Makino H, Asakawa N, Oharaseki T, **Takahashi K**. Calcification of the coronary artery aneurysm in Kawasaki disease. The 13th International Kawasaki Disease Symposium. 2021Tokyo/Web.
  8. **伊藤秀一**. 血管炎診療の進歩 川崎病 故川崎富作先生の業績と未来への展望. 第 65 回日本リウマチ学会総会 シンポジウム. 2021年4月(Web)
  9. **伊藤秀一**, 福田清香, 村瀬絢子, 伊藤育容, 神山裕, 伊藤 淳, 咲間裕之, 小林 徹. SARS-CoV-2 パンデミックが川崎病および流行性感染症の発症率に与える影響. 第 41 回日本川崎病学会総会・学術集会. 2021年10月 (Web)
  10. 福田清香, **伊藤秀一**. 川崎病との鑑別を要した MIS-C の一日本人男児例. 第 41 回日本川崎病学会総会・学術集会. 2021年10月 (Web)
  11. **伊藤秀一**. 小児血管炎治療における生物学的製剤・分子標的薬の役割. 第 41 回日本川崎病学会総会・学術集会. 2021年10月 (Web)
  12. **宮前多佳子**. 厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班(針谷正祥班長)・日本川崎病学会合同特別企画『小児の血管炎：日常診療から難治例まで』-小児高安動脈炎の最新知見. 第 41 回川崎病学会総会学術総会, 2021年11月、東京
  13. 鏑木 陽一郎, 川邊 智宏, 水落 清, 谷 諭美, 針谷 正祥, 永田 智, **宮前多佳子**. 難治性の声門下狭窄を合併した多発血管炎性肉芽腫症の 14 歳女子例. 第 30 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会. 2021年10月、東京
  14. 川邊 智宏, 鏑木 陽一郎, 水落 清, 永田 智, 高橋 啓, 針谷 正祥, **宮前多佳子**. 乳児期発症高安動脈炎の自験例を通じた乳児血管炎と冠動脈病変の関連性の検討. 第 30 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会. 2021年10月、東京
  15. 根田 直子, 宮前 多佳子, 中岡 良和, 針谷 正祥, **宮前多佳子**. 血管炎シンポジウム:高安動脈炎 全国疫学調査結果と Monogenic Vasculitis—大型血管炎の全国疫学調査. 第 30 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会. 2021年10月、東京
  16. **高橋啓**. 川崎病と病理組織学. 第 41 回日本川崎病学会総会・学術集会. 2021年11月東京
  17. 浅川奈々絵, 大原関利章, 横内 幸, **高橋啓**. Syk 阻害薬である GS-9973 は川崎病血管炎類似マウスモデルにおける血管炎発症を抑制する. 第 57 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 2021年7月 奈良
  18. **三浦健一郎**, **服部元史**. ANCA 関連腎炎における腎移植. 第 56 回日本小児腎臓病学会, 高知, 2021年7月
  19. **神田祥一郎**. ANCA 関連腎炎の最新の病因・病態. 第 56 回日本小児腎臓病学会, 高知, 2021年7月
  20. **神田祥一郎**. ANCA 血管炎の最新情報. 第 41 回日本川崎病学会総会・学術集会. 2021年10月
- H. 知的財産権の出願・登録  
該当なし

別添5

## IV. 刊行物一覽

別添5

## IV. 刊行物一覽

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

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
針谷正祥	7 ANCA 関連血管炎	森脇 孝 小室 一成 宮地 良樹	診療ガイド ライン 2022 UP- TO-DAT E	株式会社 メディカル レビュー株 式会社	東京	2022	P. 677~684
坂東政司	ANCA 関連血管炎に おける肺疾患	門田淳一, 弦間昭彦, 西岡安彦	呼吸器疾患 最新の治療 2021-2022	南江堂	東京	2021	P. 322-325
坂東政司	膠原病と間質性肺 疾患	藤本学	皮膚科ベス トセレクシ ョン 皮膚 科 膠原病 皮疹から全 身を診る	中山書店	東京	2021	P. 14-20
川上民裕	IgA 血管炎 (Henoch- Schonlein 紫斑)	高橋健造、 佐伯秀久	皮膚疾患最 新の治療 2021-2022	(株)南江堂	東京	2021	P. 78-79
川上民裕	エリテマトーデス におけるエリテマ トーデスにおける 血管炎 蕁麻疹様 血管炎も含めて	藤本学	皮膚科膠原 病 皮疹か ら全身を診 る	中山書店	東京	2021	P. 113-116
川上民裕	顕微鏡的多発血管 炎	佐藤伸一、 藤本学、門 野岳史、梶 島健治	今日の皮膚 疾患治療指 針	医学書院	東京	2022	P. 531-534
川上民裕	好酸球性多発血管 炎性肉芽腫症	佐藤伸一、 藤本学、門 野岳史、梶 島健治	今日の皮膚 疾患治療指 針	医学書院	東京	2022	P. 534-536

川上民裕	多発血管炎性肉芽腫症 (Wegener 肉芽腫症)	佐藤伸一、藤本学、門野岳史、梶島健治	今日の皮膚疾患治療指針	医学書院	東京	2022	P. 536-538
高橋 啓	川崎病冠動脈の病理 (急性期・遠隔期)	日本川崎病学会	川崎病学	診断と治療者	東京	2021	P. 40-44
中岡良和	大動脈疾患 (大動脈瘤、大動脈解離、高安動脈炎)	矢崎義雄、小室一成・総編集	内科学 (第12版)	朝倉書店	東京	2022	P. II-254-261
中岡良和	高安動脈炎	日本食品免疫学会・編集	食品免疫学事典	朝倉書店	東京	2021	P. 190-191
杉原 毅彦	巨細胞性動脈炎 (ISBN 978-4-524-22785-3)	園生 雅弘	脳神経疾患最新の治療 2021-2023	南江堂	東京	2021	
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
長坂憲治	ANCA 関連血管炎に対する生物学的製剤療法 (リツキシマブ)	内科系学会 社会保険連合	標準的医療説明	医学書院	東京	2021	P. 230
坪井直毅	Chapter3 腎難病 3) 抗糸球体基底膜腎炎	臼井丈一、斎藤知栄	腎臓病診療 Q&A	東京医学社	東京	2021	P. 202-204
樋口智昭, 川口鎮司	顕微鏡的多発血管炎に伴う肺血管炎	瓦谷秀治	日本臨牀呼吸器症候群 (第3版)	日本臨牀社	東京	2021年	P. 408-412

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
Sugihara T, Nakaoka Y, Uchida H, Yoshifuji H, Maejima Y, Watanabe Y, Amiya E, Tanemoto K, Miyata T, Umezawa N, Manabe Y, Ishizaki J, Shirai T, Nagafuchi H, Hasegawa H, Miyamae T, Niino H, Ito S, Ishii T, Isobe M, Harigai M	Establishing Clinical Remission Criteria and the Framework of a Treat-To-Target Algorithm for Takayasu arteritis: Results of a Delphi Exercise Carried out by an Expert Panel of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for intractable vasculitis.	Mod Rheumatol.	Online ahead of print.		2022
Nagasaka K, Kaname S, Amano K, Kato M, Katsumata Y, Komagata Y, Sada KE, Tanaka E, Tamura N, Dobashi H, Nanki T, Harabuchi Y, Bando M, Homma S, Wada T, Harigai M	Nation-wide survey of the treatment trend of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan using the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare Database.	Mod Rheumatol.	Online ahead of print.	DOI: 10.1093/mr/roab088	2021
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	31(3)	621-628	2021
Fujii T, Atsumi T, Okamoto N, Takahashi N, Tamura N, Nakajima A, Nakajima A, Matsuno H, Mukai I, Ishida A, Aizawa K, Kuwana M, Takagi M, Takeuchi T	Post-marketing surveillance of mepolizumab use in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Japan: Interim analysis.	Therapeutic Research	42(6)	403-422	2021



安倍能之, 田村直人	【血管炎症候群のすべて】多様な血管を首座とする血管炎 悪性関節リウマチ	臨床放射線	66(10)	1199-1208	2021
田村直人	リウマチ性疾患の最新の患者評価と治療戦略	日本内科学会雑誌	110(9)	1958-1964	2021
Shunsuke Furuta, Daiki Nakagomi, Yoshihisa Kobayashi, Masaki Hiraguri, Takao Sugiyama, Koichi Amano, Takeshi Umibe, Hajime Kono, Kazuhiro Kurasawa, Yasuhiko Kita, Ryutarō Matsumura, Yuko Kaneko, Keita Ninagawa, Keiju Hiromura, Shin-Ichiro Kagami, Yosuke Inaba, Hideki Hanaoka, Kei Ikeda, Hiroshi Nakajima	Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis: A Randomized Clinical Trial.	JAMA	325	2178-2187	2021
Daisuke Tsukui, Hajime Kono	Multiple Renal Microaneurysms in Polyarteritis Nodosa.	Mayo Clinic proceedings	96	2277-2278	2021
Daisuke Tsukui, Yoshitaka Kimura, Hajime Kono	Pathogenesis and pathology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) -associated vasculitis.	Journal of autoimmunity	4	10094	2021
Hideyo Tsutsui, Toshihiro Torihiro, Hirotoshi Kikuchi, Tetsuji Sawada, Mitsuhiro Takeno, Hiroko Nagafuchi, Yohei Kirino, Yoshiya Tanaka, Kunihiro Yamacka, Shunsei Hirohata	Validity and reliability of a checklist for patients with Behçet's disease based on the International Classification of Functioning, Disability and Health.	Rheumatology international	42	159-165	2021

河野 肇	補体を標的とした治療の進歩	炎症と免疫	11	28	2021
津久井 大輔、河野 肇	ANCA 関連血管炎における補体を標的とした治療	炎症と免疫	11	40-44	2021
河野 肇	重症 ANCA 血管炎における血漿交換療法	日本アファレシス学会雑誌		66	2021
Kuroda Y, Tanaka T, Miyagawa T, Hamada H, Abe H, Ito-Ihara T, Asada R, Fujimoto Y, Takahashi D, Tetsunaga T, Kaneuji A, Takagi M, Inaba Y, Morita S, Sugano N, Tanaka S, Matsuda S, Akiyama H; TRION trial collaborators:.	Recombinant human FGF-2 for the treatment of early-stage osteonecrosis of the femoral head: TRION, a single-arm, multicenter, Phase II trial.	Regen Med.	16	535-548	2021
Noda K, Kawai K, Matsuura Y, Ito-Ihara T, Amino Y, Ushimaru M, Kinoshita A, Tada H, Abe H, Morita S, Shimizu A, Tsuge I, Sakamoto M, Morimoto N.	Safety of Silk-elastin Sponges in Patients with Chronic Skin Ulcers: A Phase I/II, Single-center, Open-label, Single-arm Clinical Trial.	Plast Reconstr Surg Glob Open.	9	e3556	2021
猪原 登志子	【腎疾患治療薬 update】(第5章)期待される薬剤 ANCA 関連腎炎 補体C5a 受容体阻害薬	腎と透析	91	733-738	2021
Nagahama K, Isomura A, Shimoyanada H, Masuko S, Shimoda S, Karube M, Komagata Y, Kaname S, Shibahara J.	Membranous nephropathy with masked polyclonal IgG deposits associated with primary Sjögren's syndrome.	CEN Case Rep	10	53	2021

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	105	1525	2021
Endo A, Komagata Y, Yamagishi K, Kawashima S, Arimura Y, and Kaname S.	Two distinct subsets of LDGs (low density granulocytes) in ANCA-associated vasculitis.	Mod Rheumatol.		doi: 10.1080/14397595.2021.1918883.	2021
Kawashima S, Kishimoto M, Hibino T, Lee H, Sato Y, Komagata Y, Kaname S.	MPO-ANCA-positive Microscopic Polyangiitis Following COVID-19 Infection.	Intern Med.	61	567	2022
Fukuoka K, Kishimoto M, Kawakami T, Komagata Y, Kaname S.	Plasmapheresis for systemic vasculitis.	Ther Apher Dial		doi: 10.1111/1744-9987.13829.	2022
駒形嘉紀	ANCA 関連血管炎	東京都医師会雑誌	74	1022	2021
駒形嘉紀	ANCA 関連血管炎の分類基準・診断基準	リウマチ科	67	324	2022
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.	36(8)	1452-1463	2021

Kaneko S, Yamagata K, Usui J, Tsuboi N, Sugiyama H, Maruyama S, Narita I	Epidemiology and temporal changes in the prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: a nationwide 1989-2015 survey.	Clin Exp Nephrol.	26 (3)	234-246	2022
Bando M, Homma S, Harigai M	MPO-ANCA positive interstitial pneumonia: Current knowledge and future perspectives.	Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.	38 (4)	e2021045	2021
Hisata S, Bando M, Homma S, Kataoka K, Ogura T, Izumi S, Sakamoto S, Watanabe K, Saito Y, Shimizu Y, Kato M, Nishioka Y, Hara H, Waseda Y, Tanino Y, Yatera K, Hashimoto S, Mukae H, Inase N; Diffuse Lung Diseases Research Group of the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.	Safety and tolerability of combination therapy with pirfenidone and nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis: A multicenter retrospective observational study in Japan.	Respir Investig	59 (6)	819-826	2021
Nagasaka K, Kaname S, Amano K, Kato M, Katsumata Y, Komagata Y, Sada K, Tanaka E, Tamura N, Dobashi H, Nanki T, Harabuchi Y, Bando B, Homma S, Wada T, Harigai M	Nation-wide survey of the treatment trend of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan using the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare Database.	Mod Rheumatol	DOI: <a href="https://doi.org/10.1093/mr/roab088">https://doi.org/10.1093/mr/roab088</a>		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	2021
藏本伸生、藤井隆夫	結節性多発動脈炎	診断と治療	109	1397-1401	2021

Fujii T, Atsumi T, Okamoto N, Takahashi N, Tamura N, Nakajima A, Nakajima A, Matsuno H, Mukai I, Ishida A, Aizawa K, Kuwana M, Takagi M, Takeuchi T	Post-marketing Surveillance of Mepolizumab Use in Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Japan: Interim Analysis	Therapeutic Research	42	403-422	2021
Ota H, Sato C, Igarashi A, Inoue S, Masuda S, Ishizu A, Watanabe M	Spontaneously regressed granulomatosis with polyangiitis: a case report.	Respiratory Invest	59(3)	372-376	2021
Kawakami T, Tamura Y, 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	48(5)	703-706	2021
Nishibata Y, Matsuzawa S, Satomura Y, Ohtsuka T, Kuhara M, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A	Neutrophil fixation protocols suitable for substrates to detect anti-neutrophil cytoplasmic antibodies by indirect immunofluorescence.	Pathol Res Pract	228	153661	2021
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	27(8S)	S710-S712	2021
Takeuchi S, Kawakami T, Okano T, Shida H, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A, Kadono T.	Elevated myeloperoxidase-DNA complex levels in sera of patients with IgA vasculitis.	Pathobiology	89(1)	23-28	2022

Masuda S, Kato K, Ishibashi M, Nishibata Y, Sugimoto A, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Tsujino I, Ishizu A.	Phorbol 12-myristate 13-acetate stimulation under hypoxia induces nuclear swelling with DNA outflow but not extracellular trap formation of neutrophils.	Exp Mol Pathol	125	104754	2022
Nishibata Y, Nonokawa M, Tamura Y, Higashi R, Suzuki K, Hayashi H, Masuda S, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Ishizu A.	Possible implication of intermolecular epitope spreading in the production of anti-glomerular basement membrane antibody in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.	Clin Exp Rheumatol			in press
Senda A, Sasai R, Kato K, Nishibata Y, Masuda S, Ishizu A, Takahara N.	Involvement of Neutrophil Extracellular Traps in the Pathogenesis of Glomerulonephritis in a Case of Systemic Lupus Erythematosus and Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Overlap Syndrome.	Clin Exp Nephrol Case Rep			in press
Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A.	The presence of neutrophil extracellular traps in superficial venous thrombosis of Behcet' s disease.	J Dermatol			in press
工藤孝司, 中沢大悟, 石津明洋	好中球細胞外トラップと腎疾患	日本腎臓学会誌	63(3)	265-273	2021
石津明洋	抗好中球細胞質抗体関連血管炎の病態形成メカニズム	アレルギー	70(5)	372-375	2021

Takahashi K, Ikeda T, Yokoyama K, Kawakami T.	Cutaneous ulcer resembling pyoderma gangrenosum in a patient with antiphospholipid syndrome.	Journal of Cutaneous Immunology and Allergy	4	17-18	2021
Ikeda T, Komatsu T, Yokoyama K, Takahashi K, Kawakami T.	Early add-on administration of mepolizumab and intravenous immunoglobulin effective in treating eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.	Journal of Dermatology	48	529-532	2021
Kawakami T, Tamura Y, 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.	Journal of Dermatology	48	703-706	2021
Kawakami T, Okiyama N, Kodera M, Seishima M, Yamaguchi Y.	The relationship between anti-phosphatidylserine/prothrombin complex IgM antibodies and cutaneous ulcers in patients with cutaneous vasculitis.	Journal of Dermatology	48	1457-1458	2021
Takeuchi S, Kawakami T, Okano T, Shida H, Nakazawa D, Tomaru Y, Ishizu A, Kadono T.	Elevated myeloperoxidase-DNA complex levels in sera of patients with IgA vasculitis.	Pathobiology	89	23-28	2022
菅野祐幸, 小林実喜子	大型血管の血管炎	病理と臨床	39 (11)	1106-1109	2021
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
横内幸, 牧野治樹, 高橋啓	【川崎病の病理アップデート】心血管病変を中心に	医学と薬学	78	931-937	2021
大原隼利章, 浅川奈々絵, 高橋啓	【川崎病の病理アップデート】川崎病血管炎の動物モデル	医学と薬学	78	925-930	2021

高橋 啓	Clinically isolated aortitis	病理と臨床	39	1048-1050	2021
高橋 啓, 横内 幸, 大原 賢 司	川崎病 診断と治療, 新型コロナウイルス感染症との関連について	診断と治療	109	1403-1408	2021
Nakaoka Y, Yanagawa M, Hata A, Yamashita K, Okada N, Yamakido S, Hayashi H, Jayne D	Vascular imaging of patients with refractory Takayasu arteritis treated with tocilizumab: post hoc analysis of a randomized controlled trial.	Rheumatology (Oxford)	Online ahead of print	keab684 (PMID34528074)	2021
Sugihara T, Nakaoka Y, Uchida HA, Yoshifuji H, Maejima Y, Watanabe Y, Amiya E, Tanemoto K, Miyata T, Umezawa N, Manabe Y, Ishizaki J, Shirai T, Nagafuchi H, Hasegawa H, Miyamae T, Niino H, Ito S, Ishii T, Isobe M, Harigai M	Establishing clinical remission criteria and the framework of a treat-to-target algorithm for Takayasu arteritis: Results of a Delphi Exercise carried out by an expert panel of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis.	Modern Rheumatology	Online ahead of print	roab081 (PMID34850081)	2021
中岡 良和	大型血管炎による心血管系の臓器障害	診断と治療	109 (10)	45-49	2021
Ishii K, Shirai T, Kakuta Y, Machiyama T, Sato H, Ishii T, Harigae H, Fujii H	Development of severe colitis in Takayasu arteritis treated with tocilizumab.	Clin Rheumatol	on line ahead		2022
Ito N, Shirai T, Toyohara T, Hashimoto H, Sato H, Fujii H, Ishii T, Harigae H	"Coexistence of IgA nephropathy and renal artery stenosis in Takayasu arteritis: case report and literature review"	Rheumatol Int	on line ahead		2022



Shirai T, Sato H, Fujii H, Ishii T, Harigae H	The feasible maintenance dose of corticosteroid in Takayasu arteritis in the era of biologic therapy	Scand J Rheumatol	50(6)	462-468	2021
Sato H, Shirai T, Fujii H, Ishii T, Harigae H	Cyclophosphamide-associated enteritis presenting with severe protein-losing enteropathy in granulomatosis with polyangiitis: A case report	World J Gastroenterol	27(20)	2657-2663	2021
内田治二	2. 大型血管炎 2-1. 高安動脈炎 疫学・症状・診断基準	臨床放射線	66 巻10 号	1001-1006	2021
内田治二	各種血管炎の診断・鑑別診断と治療、高安動脈炎	診断と治療	109 巻10 号	1385-1391	2021
Sugihara T, Nakaoka Y, Uchida H, Yoshifuji H, Maejima Y, Watanabe Y, Amiya E, Tanemoto K, Miyata T, Umezawa N, Manabe Y, Ishizaki J, Shirai T, Nagafuchi H, Hasegawa H, Miyamae T, Niino H, Ito S, Ishii T, Isobe M, Harigai M	Establishing clinical remission criteria and the framework of a treat-to-target algorithm for Takayasu arteritis: Results of a Delphi exercise carried out by an expert panel of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis.	Mod Rheumatol.	Nov 27:roab081		2021
杉原 毅彦	日本における巨細胞性動脈炎の臨床像	リウマチ科	65(5)	578-583	2021
杉原 毅彦	大型血管炎 巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎) 治療・予後	臨床放射線	66	1071-1077	2021
杉原 毅彦	巨細胞性動脈炎に tocilizumab が保険適用となって、ステロイドの使い方は変わるか?	リウマチ科	65(6)	649-654	2021

Kushimoto K	HLA-B52 allele in giant cell arteritis may indicate diffuse large-vessel vasculitis formation: a retrospective study.	Arthritis Res Ther	23(1)	238	2021
Kadoba K, Watanabe R, Iwasaki T, Nakajima T, Kitagori K, Akizuki S, Murakami K, Nakashima R, Hashimoto M, Tanaka M, Ohmura K, Morinobu A, Terao C, Yoshifuji H	A susceptibility locus in the IL12B but not LILRA3 region is associated with vascular damage in Takayasu arteritis.	Sci Rep.	11(1)	13667	2021
Mukoyama H, Shirakashi M, Tanaka N, Iwasaki T, Nakajima T, Onizawa H, Tsuji H, Kitagori K, Akizuki S, Nakashima R, Murakami K, Tanaka M, Morinobu A, Yoshifuji H	The clinical features of pulmonary artery involvement in Takayasu arteritis and its relationship with ischemic heart diseases and infection.	Arthritis Res Ther.	23(1)	293	2021
班長: 東信良	循環器病の診断と治療に関するガイドライン(班長: 東信良), 『末梢動脈疾患ガイドラインのみ』(日本循環器学会/日本血管外科学会合同ガイドライン)(2022年改訂版) 掲載: 日本循環器学会 ホームページ公開のみ	日本循環器学会 ホームページ公開	—	1-160	2022
2. Endo A, Komagata Y, Yamagishi K, Kawashima S, Arimura Y, Kaname S.	Two distinct subsets of LDGs (low density granulocytes) in ANCA-associated vasculitis.	Mod Rheumatol.	Aug 31:1918883.	doi:10.1080/14397595.2021.1918883. Online ahead of print.	2021
3. Kawashima S, Kishimoto M, Hibino T, Lee H, Sato Y, Komagata Y, Kaname S.	MPO-ANCA-positive Microscopic Polyangiitis Following COVID-19 Infection.	Intern Med.	61(4)	567-570	2022

4. Usui J, Kawashima S, Sada KE, Miyawaki Y, Nakazawa D, Itabashi M, Endo S, Endo T, Oda T, Ohya M, Kitagawa K, Nagasawa T, Hirahashi J, Hironura K, Kawaguchi T, Takayasu M, Tsuboi N, Hirayama K, Muso E, Yunura W, Kaname S, Furuichi K, Okada H, Narita I; Committee of Clinical Practical Guideline for Rapidly Progressive Glomerulonephritis 2020.	A digest of the evidence-based Clinical Practice Guideline for Rapidly Progressive Glomerulonephritis 2020.	Clin Exp Nephrol.	25(12)	1286-1291	2021
要 伸也	指定難病各論 膠原病関連腎疾患 ANCA 関連3 疾患(顕微鏡的多発血管炎・多発血管炎性肉芽腫症・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症)	腎と透析	91 巻1 号	Page136-142	2021
川崎聡子, 要 伸也	RPGN の定義と RPGN の鑑別診断: AKD、CKD との臨床鑑別	腎と透析	91 巻3 号	Page333-340	2021
要 伸也	腎疾患患者への薬の使い方: ANCA 関連腎炎 リツキシマブ	腎と透析	91 巻増刊	Page116-120	2021
松原秀史, 要 伸也	小型血管炎・ANCA 関連血管炎 顕微鏡的多発血管炎	臨床透析線	66 巻10 号	Page1151-1161	2021

Watanabe H, Sada KE, Harigai M, Amano K, Dobashi H, Takasaki Y, Fujimoto S, Atsumi T, Yamagata K, Honma 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
Miyagawa T, Iwata Y, Oshima M, Ogura H, Sato K, Nakagawa S, Yamamura Y, Kitajima S, Toyama T, Hara A, Kokubo S, Sakai N, Shimizu M, Furuichi K, Wada T.	Polyarteritis nodosa with perirenal hematoma due to the rupture of a renal artery aneurysm.	CEN Case Rep	10(2)	244-249	2021
Nakagawa S, Toyama T, Iwata Y, Oshima M, Ogura H, Sato K, Yamamura Y, Miyakawa T, Kitajima S, Hara A, Sakai N, Shimizu M, Wada T.	The relationship between the modified National Institute of Health activity and chronicity scoring system, and the long-term prognosis for lupus nephritis: A retrospective single-center study.	Lupus	30(11)	1739-1746	2021
Yamamura Y, Furuichi K, Toyama T, Oshima M, Ogura H, Sato K, Nakagawa S, Miyagawa T, Kitajima S, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Shimizu M, Ikeda H, Toma T, Takasawa K, Yachie A, Wada T.	A Case of Repeated Necrotizing Lymphadenitis with MEFV Gene Mutations.	Intern Med	in press	-	2021

<p>Abe T, Matsuo H, Abe R, Abe S, Asada H, Ashida A, Baba A, Eguchi K, Eguchi Y, Endo Y, Fujimori Y, Furuichi K, Furukawa Y, Furuya M, Furuya T, Hanafusa N, Hara W, Harada-Shiba M, Hasegawa M, Hattori N, Hattori M, Hidaka S, Hidaka T, Hirayama C, Ikeda S, Imanura H, Inoue K, Ishizuka K, Ishizuka K, Ito T, Iwamoto H, Izaki S, Kagitani M, Kaneko S, Kaneko N, Kanekura T, Kitagawa K, Kusaoi M, Lin Y, Maeda T, Makino H, Makino S, Matsuda K, Matsugane T, Minematsu Y, Mineshima M, Miura K, Miyamoto K, Moriguchi T, Murata M, Naganuma M, Nakae H, Narukawa S, Nohara A, Nomura K, Ochi H, Ohkubo A, Ontake T, Okada K, Okado T, Okuyama Y, Omokawa S, Oji S, Sakai N, Sakamoto Y, Sasaki S, Sato M, Seishima M, Shiga H, Shimohata H, Sugawara N, Sugimoto K, Suzuki Y, Suzuki M, Tajima T, Takikawa Y, Tanaka S, Taniguchi K, Tsuchida S, Tsukamoto T, Tsushima K, Ueda Y, Wada T, Yamada H, Yamada H, Yamaka T, Yamamoto K, Yokoyama Y, Yoshida N, Yoshioka T, Yamaji K.</p>	<p>The Japanese Society for Apheresis clinical practice guideline for therapeutic apheresis.</p>	<p>Ther Apher Dial</p>	<p>25(6)</p>	<p>728-876</p>	<p>2021</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------	--------------	----------------	-------------

宮川太郎・岩田恭宜・和田隆志	抗好中球細胞質プロテナーゼ3抗体 (PR3-ANCA)	臨床検査をいこ なす 日本医師会雑誌	第150巻・特別 号(1)	220-222	2021
加治貴彰・北島信治・和田隆志	ANCA 関連血管炎	日本臨床	73(12)	1913-1921	2021
Kenji Nagasaka, Shinya Kaname, Koichi Amano, Masaru Kato, Yasuhiro Katsumata, Yoshinori Komagata, Ken-Ei Sada, Eiichi Tanaka, Naoto Tamura, Hiroaki Dobashi, Toshihiro Nanki, Yasuaki Harabuchi, Masashi Bando, Sakae Homma, Takashi Wada, Masayoshi Harigai.	Nation-wide survey of the treatment trend of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan using the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare Database. Modern Rheumatology.	Modern Rheumatology	(Online ahead of print)		2021
Ken-ei Sada, Yoshiki Kojo, Jolyon Fairburn-Beech, Keiko Sato, Shoko Akiyama, Melissa K Van Dyke, Isao Mukai.	The prevalence, burden of disease, and healthcare utilization of patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Japan: a retrospective, descriptive cohort claims database study.	Modern Rheumatology	32(2)	380-386	2022
Joichi Usui, Soko Kawashima, Ken Ei Sada, Yoshia Miyawaki, Daigo Nakazawa, Mitsuyo Itabashi, Shuichiro Endo, Tomomi Endo, Takashi Oda, Masaki Ohya, Kiyoki Kitagawa, Tasuku Nagasawa, Junichi Hirahashi, Keiju Hironura, Takahisa Kawaguchi, Mamiko Takayasu, Naotake Tsuboi, Kouichi Hirayama, Eri Muso, Wako Yumura, Shinya Kaname, Kengo Furuichi, Hirokazu Okada, Ichiei Narita.	A digest of the evidence-based Clinical Practice Guideline for Rapidly Progressive Glomerulonephritis 2020.	Clinical and Experimental Nephrology	25(12)	1286-1291	2021

<p>Ken-ei Sada, Atsushi Miyauchi, Daisuke Hashimoto, Riku Ino, Shigeru Nojima, Shingo Yamanaka, Masafumi Kawamura.</p>	<p>Recurrent atelectasis and brain infarction in a patient with anti-neutrophil antibody negative eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a case report</p>	<p>BMC Rheumatology</p>	<p>5(1)</p>	<p>28</p>	<p>2021</p>
<p>Shinako Miyano, Nobuaki Michihata, Ken Ei Sada, Kazuaki Uda, Hiroki Matsui, Kiyohide Fushimi, Masaomi Nangaku, Hideo Yasunaga.</p>	<p>Comparison of fracture risk between proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists in ANCA- associated vasculitis patients: A nested case- control study.</p>	<p>Rheumatology (Oxford)</p>	<p>60(4)</p>	<p>1717-1723</p>	<p>2021</p>

Jun Ishizaki, Ayako Takemori, Kenta Horie, Daisuke Hiraoka, Koichiro Suemori, Takuya Matsumoto, Ken ei Sada, Koichi Amano, Masayoshi Harigai, Yoshihiro Arimura, Hirofumi Makino, Katsuto Takenaka, Nobuaki Takemori, Hitoshi Hasegawa, Yohko Murakawa, Eri Muso, Atsushi Komatsuda, Satoshi Ito, Takao Fujii, Atsushi Kawakami, Izaya Nakaya, Takao Saito, Takafumi Ito, Nobuhito Hirawa, Masahiro Yamanura, Masaaki Nakano, Kosaku Nitta, Makoto Ogura, Taio Naniwa, Shoichi Ozaki, Junichi Hirahashi, Noriyoshi Ogawa, Tatsu Hosoya, Takashi Wada, Satoshi Horikoshi, Yasushi Kawaguchi, Taichi Hayashi, Masaharu Yoshida, Tsuyoshi Watanabe, Daijo Inaguma, Kazuhiko Tsuruya, Noriyuki Homma, Tsutomu Takeuchi, Naoki Nakagawa, Shinichi Takeda, Ritsuko Katabuchi, Masayuki Iwano, Tatsuya Atsumi, Shoichi Fujimoto, Shogo Banno, Takahiko Sugihara, Masaki Kobayashi, Kunihiro Yamagata, Sakae Homma, Hiroaki Dobashi, Naotake Tsuboi, Akihiro Ishizu, Hitoshi Sugiyama.	Usefulness of tissue inhibitor of metalloproteinase 1 as a predictor of sustained remission in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.	Arthritis Research and Therapy	23(1)	91	2021
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------	-------	----	------



Haruki Watanabe, Ken Ei Sada, Masayoshi Harigai, Koichi Amano, Hiroaki Dobashi, Yoshinari Takasaki, Shouichi Fujimoto, Tatsuya Atsumi, Kunihiro Yamagata, Sakae Homma, Yoshihiro Arimura, Hirofumi Makino.	Exploratory classification of clinical phenotypes in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis using cluster analysis.	Scientific reports	11(1)	5223	2021
Keigo Hayashi, Haruki Watanabe, Yuriko Yamamura, Yosuke Asano, Yu Katayama, Sumie Hiramatsu-Asano, Keiji Onashi, Michiko Morishita, Mariko Narazaki, Yoshinori Matsumoto, Ken Ei Sada, Jun Wada.	Granulomatosis with polyangiitis with obstructive pneumonia progressing to hypertrophic pachymeningitis: A case report	Medicine	100(3)	e24028	2021
Haruki Watanabe, Ken-Ei Sada, Yoshinori Matsumoto, Masayoshi Harigai, Koichi Amano, Shouichi Fujimoto, 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
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

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)	rkaa029	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	1~8	2020
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.	8	gfaa097	2020

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 Research & Therapy.	2(1)	236	2020
Haruki Watanabe, Ken-ri Sada, Masayoshi Harigai, Koichi Amano, Hiroaki Dobashi, Yoshinari Takasaki, Shouichi Fujimoto, Tatsuya Atsumi, Kunihiro Yamagata, Sakae Homma, Yoshihiro Arimura, Hirofumi Makino, 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.	scientific reports.	11(1)	5223	2021
長坂壽治	ANCA 関連血管炎に対するリツキシマブ治療	腎と透析	91	450	2021
長坂壽治	ANCA 関連血管炎に伴う急速進行性糸球体腎炎	リウマチ科	66	477	2021

Mai Kawazoe, Toshihiro Nanki, Noboru Hagino, Noriko Ikegaya, Satoshi Ito, Masanari Kodera, Naoko Nakano, Miki Suzuki, Shinya Kaname, Masayoshi Harigai	Clinical characteristics of patients with polyarteritis nodosa based on a nationwide database in Japan	Modern Rheumatology	Online ahead of print		2021
Kenji Nagasaka, Shinya Kaname, Koichi Amano, Masaru Kato, Yasuhiro Katsumata, Yoshinori Komagata, Ken-Ei Sada, Eiichi Tanaka, Naoto Tamura, Hiroaki Dobashi, Toshihiro Nanki, Yasuaki Harabuchi, Masashi Bando, Sakae Homma, Takashi Wada, Masayoshi Harigai	Nation-wide survey of the treatment trend of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan using the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare Database	Modern Rheumatology	Online ahead of print		2021
Kaneko S, Yamagata K, Usui J, Tsuboi N, Sugiyama H, Maruyama S, Narita I.	Epidemiology and temporal changes in the prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: a nationwide 1989-2015 survey	Clin Exp Nephrol	26(3)	234-246	2021
Kato K, Mizuno T, Koseki T, Ito Y, Hatano M, Takahashi K, Yamada S, Tsuboi N	Concomitant Proton Pump Inhibitors and Immune Checkpoint Inhibitors Increase Nephritis Frequency	In Vivo	35(5)	2831-2840	2021
Kobayashi A, Ito A, Shirakawa I, Tamura A, Tomono S, Shindou H, Hedde PN, Tanaka M, Tsuboi N, Ishimoto T, Akashi-Takamura S, Maruyama S, Suganami T.	Dietary Supplementation With Eicosapentaenoic Acid Inhibits Plasma Cell Differentiation and Attenuates Lupus Autoimmunity	Front Immunol	Jun 15;12:650856	eCollection	2021
Yamaguchi K, Hironuma K, Maeno T et al.	Interstitial lung disease with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in elderly patients	Rheumatol Int	41	1641-1650	2021

土屋尚之, 川崎 綾	ANCA 関連血管炎の遺伝的背景- 日本人集団における知見	臨床免疫・アレルギー科	76(4)	377-385	2021
土屋尚之, 川崎 綾	ANCA 関連血管炎のゲノム解析	腎と透析	91(3)	439-443	2021
Ae R, et al.	Kawasaki disease and pediatric infectious diseases during the coronavirus disease 2019 pandemic.	J Pediatr	239	50-58. e2.	2021
Masuda H, et al.	Serum sodium level associated with coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease.	Clin Rheumatol	125(11)	1555-1561	2022
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
Tamura N, Maejima Y, Shiheido-Watanabe Y, Nakagama S, Isobe M, Sasano T.	Plasma apolipoprotein C-2 elevation is associated with Takayasu arteritis.	Sci Rep	11(1)	18958	2021
Sugihara T, Nakaoka Y, Uchida HA, Yoshifuji H, Maejima Y, Watanabe Y, Amiya E, Tanemoto K, Miyata T, Umezawa N, Manabe Y, Ishizaki J, Shirai T, Nagafuchi H, Hasegawa H, Miyamae T, Niino H, Ito S, Ishii T, Isobe M, Harigai M.	Establishing Clinical Remission Criteria and the Framework of a Treat-To-Target Algorithm for Takayasu arteritis: Results of a Delphi Exercise Carried out by an Expert Panel of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for intractable vasculitis.	Mod Rheumatol	[Online Published]		2021

前嶋報告	高安動脈炎(大動脈炎症候群):病因・病態	臨床放射線	66(10)	995-1000	2021
前嶋報告	血管炎の分類と診療のポイント: 血管炎とは?:その分類と診療の アウトライン	診断と治療	109(10)	1332-1338	2021
前嶋報告	免疫異常を基盤とした循環器疾患の患者の妊娠・出産について	心臓	54(2)	148-153	2022

## V. プログラム・抄録

(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3年度 第1回班会議

プログラム・抄録集

令和3年6月25日(金)

研究代表者 針谷正祥

東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野



## 【班会議】

厚生労働省：難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班

### 令和 3 年度 第 1 回 班会議 プログラム

期 日：令和 3 年 6 月 25 日（金）9 時 30 分から

web 会議

### 難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班

1. 開会の辞 9 : 30～9 : 35  
研究代表者 針谷正祥（東京女子医科大学）
2. 基調講演 9 : 35～9 : 45  
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 9 : 45～10 : 05  
分科会長 田村直人（順天堂大学）
  - 3-2. 臨床病理分科会 10 : 05～10 : 25  
分科会長 石津明洋（北海道大学）
  - 3-3. 小児血管炎研究 10 : 25～10 : 40  
研究分担者 高橋 啓（東邦大学）
  - 3-4. 大型血管炎臨床分科会 10 : 40～11 : 00  
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 : 00～11 : 20  
分科会長 要 伸也（杏林大学）
  - 3-6. JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J[22]】 11 : 20～11 : 35  
樋口智昭（東京女子医科大学）
- \*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. 事務局からの連絡とお願い 11 : 35～11 : 40
5. 閉会の辞 11 : 40～11 : 55  
研究代表者 針谷 正祥

### 【分科会開催時間のご案内】

- ・ 臨床病理分科会 8：45～9：25
- ・ 領域横断分科会 12：00～12：45
- ・ 大型血管炎臨床分科会 12：00～13：00
- ・ 中・小型血管炎臨床分科会 12：00～13：00

上記の通り、分科会の開催を予定しております。

分科会の web 会議詳細につきましては、日にちが近くなりましたら各分科会メンバーの先生方へ、自動配信メールにてご連絡をさせていただきます。

何卒宜しくお願ひ申し上げます。

## 血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班の令和 3 年度の研究計画

研究代表者：針谷正祥 東京女子医科大学医学部

内科学講座膠原病リウマチ内科学分野 教授 基幹分野長

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：令和 2 年度の各分科会の研究成果を踏まえて、令和 3 年度には以下の項目を中心に研究を展開する。班全体で難病プラットフォームを用いた血管炎レジストリ研究を推進する。領域横断分科会は、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結果の解析、市民公開講座および関連学会との合同シンポジウム等の開催、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を実施する。臨床病理分科会は、血管炎病理診断コンサルテーションを継続するとともに、ウェブ版血管炎病理アトラスのコンテンツの英文化、GCA の大型血管病変の病理学的特徴の解明、ANCA 関連血管炎性中耳炎(OMAAV)病変と対照病変を病理学的に鑑別するための組織学的指標の確立、結節性多発動脈炎と皮膚動脈炎の HE 染色画像の相違を検討する。大型血管炎臨床分科会は、大型血管炎前向き・後ろ向きコホート研究、臨床個人調査票、全国疫学調査の解析・論文化、高安動脈炎手術症例データベース立ち上げ、保険データベースを用いた大型血管炎の治療実態把握を実施する。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、結節性多発動脈炎疫学調査、RemIRIT 研究データベース解析・論文化を進める。「川崎病性巨大冠動脈瘤」の指定難病申請のフォローアップを行う。

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。

### 3-1 領域横断分科会

研究分担者：

田村 直人	順天堂大学 医学部 膠原病内科学講座 教授 (分科会長)
猪原 登志子	京都府立医科大学 附属病院臨床研究推進センター 講師
河野 肇	帝京大学 医学部 内科学講座 教授
駒形 嘉紀	杏林大学 医学部 教授
杉山 斉	岡山大学 学術研究院 医歯薬学域 教授
坂東 政司	自治医科大学 医学部 内科学講座 呼吸器内科学部門 教授
藤井 隆夫	和歌山県立医科大学 医学部 教授
中村 好一	自治医科大学・医学部 教授

研究協力者：

安倍 能之	順天堂大学 医学部 膠原病内科学講座 助教
菊池 正雄	宮崎大学医学部附属病院 血液浄化療法部 准教授
黒川 真奈絵	聖マリアンナ医科大学大学院 疾患バイオマーカー・標的分子制御学 教授
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 義重	岡山大学病院 新医療研究開発センター 助教 (特任)
矢嶋 宣幸	昭和大学 医学部 准教授

A. 研究目的：

領域横断分科会は、指定難病であるすべての原発性全身性血管炎に関して、本研究班における診療ガイドライン策定を補助するとともに、全身性血管炎に関する知識やガイドラインの普及および啓蒙を行い、国際共同研究への参加支援を行う。今回、血管炎非専門医を含む内科医におけるANCA関連血管炎（AAV）の診療実態を明らかにするためアンケート調査を施行した。

B. 方法：

1. アンケート調査：ウェブ質問票を用いた横断調査。ウェブ調査会社に登録された病院勤務の内科医かつ1年以内にAAVの治療経験を有する者335名を対象に、MPA/GPAの寛解導入、寛解維持療法、AAV診療ガイドライン2017に関するウェブアンケート調査を実施した。事前登録されたウェブ調査会社のモニター会員で病院勤務の内科医であり、1年以内にAAVの診療および治療経験を有する者を対象に、MPA/GPAの寛解導入、寛解維持療法に関するアンケート調査を実施した。

2. 診療ガイドライン策定の補助：診療ガイドライン作成の補助ならびに研究者育成のため、システマチックレビュー（SR）勉強会を開催する。

3. 血管炎に関する患者向け教育動画配信：血管炎に関する知識の普及のため、動画配信を行った。

4. 国際共同研究支援：Vasculitis Clinical Investigators Meeting（年1回）に参加し、国際共同研究の最新情報を共有するとともに、積極的な参加、支援を検討する。現行の国際共同研究を継続する。

### C. 結 果：

1. アンケート調査：対象者のうち年間5名以上のAAV診療経験がある202名を解析対象とした。診療科内訳は、呼吸器、腎臓、膠原病、その他の内科がそれぞれ49名、65名、61名、27名であった。MPA/GPAの寛解導入で60%以上の患者にグルココルチコイド（GC）とシクロフォスファミド/リツキシマブ（RTX）を併用するとした医師の割合は $33.4 \pm 2.7$ （標準偏差）%、関連する因子は膠原病内科（ref：その他の内科）[オッズ比4.0（95%信頼区間1.3-12.8,  $p=0.02$ )]。本集団におけるGC単独、RTX併用の治療方針は診療科により異なっていた。

2. 診療ガイドライン策定の補助：募集した研究者を対象に、自己免疫疾患班と合同でコクランジャパンの講師による計3回のSR勉強会を行った。また、実際にMPA, GPA, JIAおよび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を並行して実施中である。

3. 血管炎に関する患者向け教育動画配信：研究班ホームページで案内を行い、2021年2月21日に市民公開講座「血管炎についてもっと知ろう：それぞれの病気の特徴と療養に役立つ知識」として、血管炎の総論、各論、医療福祉に関する教育動画を配信した。これまでの視聴回数は合計約800回で、血管炎とは？、EGPA、MPAの視聴回数が上位であった。

3. 国際共同研究支援：血管炎患者の妊娠調査研究V-PREGについて、患者用サイトVPREmama日本語版を4月に公開した。皮膚血管炎の国際共同研究ARAMIS研究は国内で患者登録され継続中である。AAV-PROの日本語訳とその検証について実施中である。

### D. 考 案

アンケート調査から、血管炎非専門医を含む集団のMPA/GPAに対する免疫抑制薬併用の認識は、膠原病内科を除いて十分ではない可能性がある。良質なエビデンスの蓄積とそれに基づいた治療推奨による情報発信が必要であると考えられた。SR勉強会は3回で終了となり、今後は実際のSR結果が報告される。市民公開講座は今後さらなる広報を検討する。国際共同研究支援、国内外の新規治療・検査についても引き続き活動を継続していく。

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  
活動報告と 2021 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/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（東邦大学医学部/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（北海道大学大学病院 内科 2 /助教） 武曾恵理（公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科/客員研究員）

A. 目的：実地臨床医ならびに実地病理医の血管炎診療の質を高めることを目的とする。

B. 課題：

1. 血管炎病理診断コンサルテーションシステムの運用
2. 血管炎病理学的所見における未解明問題への取り組み
  - 1) GCA の大型血管病変の病理学的特徴の解明
  - 2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴の解明
  - 3) PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違の同定
  - 4) FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出
3. ウェブ版血管炎病理アトラスの英文化

C. 進捗：

1. 2020 年 12 月 4 日以降、抄録提出時までには 5 件のコンサルテーション依頼があり、そのうちの 3 件と、未報告であった 2 件のうちの 1 件について報告（3 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）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。今後は、組織所見のとりまとめを行うとともに、病変に浸潤するリンパ球のサブセットを免疫組織化学的に検討し、側頭動脈生検材料等で報告されている結果と比較検討し、病変の背景にある免疫系の関与の側面について考察を加える。

## 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 を行うため、ワーキンググループ構成員および臨床病理分科会メンバー内で validation に参加する班員に組織学的パラメーターの解説および判定基準のビデオ教材を送付すべく作成を行った。これらのパラメーターについて、他施設間で validation を行い、有意なパラメーターを確定し、論文化を行う予定である。

## 3) PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違の同定 (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。現在、Grad-CAM の実相を試みている。

## 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、蛍光抗体法と酵素抗体法を用いた異なる 2 つの方法が提案された。東邦大学医療センター大橋病院において、凍結切片に対する蛍光抗体法で IgA の沈着が確認できた IgA 血管炎 7 例と陰性対照 2 例の FFPE 切片を準備した (担当：大原関利章、高橋 啓)。提案された染色プロトコールに準じて FFPE 切片に対する蛍光抗体法と酵素抗体法を施行した。蛍光抗体法では、蛍光輝度は低かったが 1 例で血管壁に一致した微細顆粒状の陽性所見が確認できた。一方、酵素抗体法では良好な染色結果を得ることが困難であった。

## 3. 現状と今後の計画について

コンテンツの英文ドラフトを作成。今後、分科会構成員で校正予定。

### 3-3 小児血管炎研究体制

研究分担者	高橋 啓	東邦大学医学部・教授
研究協力者	宮前多佳子	東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野・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産生成育小児医療学・主任教授
	神田祥一郎	東京大学医学部小児科・講師
	三浦健一郎	東京女子医科大学医学部腎臓小児科・准教授
	服部元史	東京女子医科大学医学部腎臓小児科・教授
	小林 徹	国立成育医療研究センター臨床研究センターデータサイエンス部門・部門長
	鮎沢 衛	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】 2021年11月 第41回日本川崎病学会学術集会（鮎沢衛会長）にて難治性血管炎班と、3学会との小児血管炎合同シンポジウムを開催予定である。

【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：大型血管炎コホート研究対象施設を中心に登録を行っているが、2021.6.5集計の結果では、前回2020.11.7集計時と比較し、倫理委員会承認19施設(+1施設)、登録50症例(+20症例)、66妊娠(+27妊娠)と対象症例が増加した。66妊娠のうち、63妊娠(95.4%)で生産児が得られ、残る3妊娠は、現病増悪または合併症による人工中絶の転帰に至った。出産に至った48例63妊娠(病型分類：I型10例,IIa型16例,IIb型12例,IV型1例、V型9例)において、診断年齢22才(13-37才、診断年1965-2017)、出産年齢31才(出産年1969-2021)、罹病期間9年(いずれも中央値)で計画妊娠は34例(53.9%,人工授精・排卵誘発による妊娠4例を含む)であった。妊娠前治療として、プレドニゾロン(PSL)48妊娠(76.2%、投与量中央値7mg(4-13mg)/日)、免疫抑制薬17妊娠(26.9%、AZA(7), TAC(7), MTX(4), CyA(1), コルヒチン(1)) 生物学的製剤12妊娠(19.0%、IFX(6), TCZ(5), ADA(1))、降圧薬5妊娠(7.9%)が投与されていた。外科的治療は6例7妊娠に施行されていた(大動脈基部置換術(2)、鎖骨下動脈拡張術(1)、鎖骨下動脈バイパス術(1)、鎖骨下動脈ステント(1))。妊娠経過中はPSL45妊娠(71.4%、投与量中央値7.5mg(4-20mg)/日、12妊娠で増量)、免疫抑制薬12妊娠(19.0%、9妊娠で中止。AZA(5), TAC(6), CyA(1))、生物学的製剤9妊娠(14.3%、4妊娠で中止、1妊娠で新規導入、IFX(4), TCZ(4), ADA(1))が投与されていた。妊娠経過中の合併症は19妊娠(30.2%)に認め、高血圧が最多であった。原疾患やその治療に関連するものとして2妊娠で重症感染症、1妊娠で循環血漿量増加による動脈瘤拡大(出産後大動脈弓部置換術実施)が併発した。原疾患の再燃は妊娠経過中に3妊娠(4.8%)、出産後に8妊娠(12.7%)に認められた。1妊娠で鎖骨下動脈拡張術後の再狭窄をきたした。出生児は11/60児(18.3%)が早産で、14/56児(25%)が低出生体重児であったが、全例出生体重2,000g以上で出生後の重篤な異常はなく、確認できた52児のうち、43児(82.7%)が完全または混合で母乳栄養が可能であった。②全国医療機関での大型血管炎に関するアンケート調査：18才未満発症の若年発症例の特徴については、18才以上の成人発症例と比較検討を行い、以下の内容を2021年9月のthe 27th Paediatric Rheumatology European Society (PReS)にて発表予定である：若年発症例は成人発症例に比べて男性の比率がやや高く(1:5.6 vs. 1:7.3)、総頸動脈から内頸動脈、腹部下行大動脈、腎動脈、腹腔動脈、上腸間膜動脈の血管病変の割合が有意に高かった。急性期治療は、若年発症例の39.2%にメチルプレドニゾロンパルス療法が適用され、成人発症例における4.8%に比べて有意に高かった。免疫抑制剤や生物学的製剤も若年発症例では、それぞれ64.3%、40.0%と成人発症例に比較して高率に適用され、特に、tocilizumabは若年発症例全体の31.7%、生物学的製剤が選



択された若年発症例の 79.4%で選択された。また、外科的手術は若年発症例の 19.9%で実施され、合併症は若年発症例の 57.8%に認め、大動脈弁閉鎖不全症 36.9%、潰瘍性大腸炎 7.5%、脳卒中 5.6%、虚血性心疾患 5.4%など、疾患関連の合併症が含まれた。若年発症例の 93.7%が治療開始 6 カ月後に主治医による評価で寛解を達成し、その割合は成人発症の患者と同程度であったが、51.8%は、寛解後の経過で再燃し、その割合は成人発症例の 43.8%よりも有意に高かった。若年発症例では生物学的製剤を含む積極的な免疫抑制療法にもかかわらず、寛解達成後の再燃率が成人発症に比べて有意に高く、疾患活動性がより高いことが示唆された。

【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】 ①AMED 班、関連 7 学会との共同で、本班から小児慢性特定疾患「川崎病性冠動脈瘤」から成人期医療支援への移行を目指す「川崎病性巨大冠動脈瘤」を指定難病追加申請した。②コロナウイルス流行下での川崎病発生状況調査を行い、迅速に学会 HP に結果を報告し、各方面に有用な情報提供を行った。③これまで本邦で発生のなかった COVID-19 関連 multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)が、2021 年に入り報告されるようになった。情報収集のため 2 月 28 日に小児科学会、集中治療学会、米国の専門家との緊急 Zoom ミーティングを行った。④厚労省 COVID-19 診療の手引きへの執筆協力をした。⑤2021 年 10 月第 13 回国際川崎病シンポジウム（鮎沢衛会長）が Web 開催され、この中で患者会の国際ミーティングを予定している。

【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：2020 年度は第 41 回日本アフェレシス学会学術大会においてシンポジウムを行った（「アフェレシスで血管炎に挑む 小児領域の血管炎」）。2021 年度は第 56 回日本小児腎臓病学会学術集会においてワークショップ開催を予定している（「ANCA 関連腎炎の最新の知見」）。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（Nagasawa T, et al, Pediatric Transplantation, 2020）。

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 大型血管炎臨床分科会の活動報告および活動計画

分科会長	中岡 良和 (国立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臨床研究実施部門 特任教授)
	内田 治仁 (岡山大学学術研究院医歯薬学域 CKD・CVD 地域連携包括医療学 教授)
	杉原 毅彦 (聖マリアンナ医科大学医学部 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 准教授)
	新納 宏昭 (九州大学大学院医学研究院医学教育学 教授)
	前嶋 康浩 (東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授)
	吉藤 元 (京都大学大学院医学系研究科内科学講座臨床免疫学 講師)
	渡部 芳子 (川崎医科大学医学部生理学 1 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 (愛媛大学大学院医学系研究科 血液免疫感染症内科学 講師)
	伊藤 秀一 (兼務:横浜市立大学発生成育小児医療学 主任教授)
	岩田 直美 (兼務:あいち小児保健医療総合センター 免疫アレルギーセンター 副センター長)
	根田 直子 (東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野 助教)
	重松 邦弘 (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 准教授)
	宮前多佳子 (兼務:東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野 准教授)
	真鍋 侑資 (国立循環器病研究センター血管生理学部 リサーチフェロー)
	岩橋 徹 (東京医科大学心臓血管外科学分野 講師)
	梅澤 夏佳 (東京医科歯科大学医学部 膠原病・リウマチ内科 助教)

#### A. 研究目的

大型血管炎に属する高安動脈炎(TAK)や巨細胞性動脈炎(GCA)、そしてバージャー病は何れも希少疾患であり、診断・治療法は未だ十分に確立されているとは言えない。本研究の目的は、①TAK, GCA, バージャー病に関する様々な疫学調査研究などを通じて、わが国でのこれらの疾患の臨床像及びその診療と治療の現状を明らかにすること、②診療ガイドライン (CPG) 改訂などに必要な診療情報の基盤を構築することを通じて、患者 QOL の向上に資することである。

#### B. 研究方法

①TAK, GCA, バージャー病の CPG の改訂の準備を進めるとともに、TAK, GCA, バージャー病の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂に向けた準備・検討を進める。

②平成 27 年度から実施中の大型血管炎を対象とするレジストリー研究 (大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究) のデータ収集と解析を継続して、論文化を進める。後ろ向き研究では 2007-2014 年に高安動脈炎あ

るいは巨細胞性動脈炎と診断され、新たにステロイド療法を開始した患者、あるいは0.5mg/kg以上を開始した再発例、生物学的製剤を開始した再発例を対象とし、GCA 145名と TAK 166名の臨床情報を収集した。TAK患者はデータクリーンアップ後の129名を、後ろ向きに治療開始から3年間の症例情報を集積して解析した。

③臨床個人調査票を用いた疫学研究では、2013年度のTAKの個人調査票（新規登録患者211人、継続登録患者2584人、データ・クリーニング後の総数2013人）、および2013-2014年度のバージャー病新規登録患者89人を解析した。また、新たに厚労省から2017年度以降のTAK,GCA（とバージャー病）の臨床個人調査票データを再度供与して頂き、以前の臨個票データとの比較・検討を試みる予定である。

④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究を今年度開始する。後ろ向きにTAK,GCA患者での心臓血管手術、又は血管内治療を受けた患者の手術前後の管理状況、内科治療の状況と予後を調査する。

⑤全国医療機関を対象として、2017年度にTAKまたはGCAと診断されている患者を、カルテ情報など既存資料に基づき調査する。選定した医療機関での一次調査(患者数)を経てTAKとGCAの患者を登録し、その登録患者に対し二次調査(罹病期間、罹患血管、治療内容など)を実施する。

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。

⑧「AMED 難治性血管炎診療のCQ解決のための多層的研究」と連携して、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法によって意見統一した。

⑨高安動脈炎の診療実態に関する疫学研究では、2013年1月から2019年9月までのメディカル・データ・ビジョン社のDPCデータおよびレセプトデータを用いて、治療内容、血管イベントの頻度とリスク因子を検討する。

#### (倫理面への配慮)

本研究班で進める疫学調査研究は、疫学研究倫理指針に基づき、前向き研究に関しては外来受診時に患者説明書を用いて、文書と口頭で説明を行い、研究協力に関して同意書を文書にて取得する。また、後ろ向き研究に関しては、外来に研究に関するポスター掲示、または診療科(病院)のWEBに情報を掲示して、研究対象患者に研究実施を通知する。

#### C. 研究結果

①TAK,GCA,バージャー病のCPGの改訂の準備を進めるとともに、TAK,GCA,バージャー病の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂に向けた準備：国内外のTAK,GCAのコホート研究、臨床試験の結果を踏まえて、難病情報センターの通知の改訂と重症度分類の改訂を検討して提案した。バージャー病の診断基準ならびに重症度分類の修正希望について、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日に新規登録は終了となり、最終的に191例（TAK70例、GCA121例）が登録された。それぞれ担当医の診断に従って登録しており、ACR(1990年)の分類基準をGCAでは79%,TAKでは59%が満たした。現在3年間の追跡調査中であり、101例が最終Visitまで到達・調査票記載が終了している。50例が最終Visit未達、そのほかの症例は調査票収集中であり、順次解析を行う予定である。

後ろ向き研究：合計 311 例 (TAK166 例、GCA145 例) が登録された。GCA については、昨年度までに初発患者 GCA 139 名を解析し、大動脈病変特に大動脈本幹の病変が治療反応性予測因子となることを論文報告して、さらに大動脈病変合併新規発症 GCA68 名を対象に 2 年間の治療成績を解析し、35 名が治療反応性不良 (24 週まで寛解未達成あるいは寛解達成後再燃) で、2 年間の治療反応不良の累積発現頻度は、大動脈本幹合併例では 55%、大動脈本幹に病変のない鎖骨下動脈病変合併例は 11% と治療反応性が異なることを示した。加えて、鎖骨下動脈病変、大動脈本幹病変を持たないケースでは 88% が治療反応不良であることも明らかとなった。以上は 2021 年 6 月の欧州リウマチ学会で発表した。TAK については、昨年末に全国 24 施設において 2007 年 4 月 1 日から 2014 年 4 月 30 日までの期間に、新規発症あるいは再燃し新たに免疫抑制療法強化が必要であった 185 例を登録し、除外患者以外で発症年齢が明らかな新規発症 TAK 患者 129 例を解析対象とした解析結果を提示した。現在、論文作製中であるが、データの再検討を行ったところ 1 名解析から除外することになり、128 名を対象とした最終解析となる予定である。主に観察された結果と傾向は変わらない。

③臨床個人調査票解析：前回の班会議では、女性 TAK 患者は一般女性より就職率が低く、男性 TAK 患者は一般男性との差があまりないことを報告した。今回、合併症や介護度の性差を比較したところ、AR 合併率は男性 54/181 例 (29.8%) に対して、女性 623/1642 例 (37.9%) で有意 ( $p=0.032$ ) に高く、生活の一部で介護を要する人の割合も男性 2/185 例 (1.1%) に対して、女性 101/1707 例 (5.9%) と有意 ( $p=0.006$ ) に高く、実際に女性で重症度が高いために就職率が下がっている可能性が考えられた。現在、論文化に向けて Figure と Table の選定を終え、参考文献を収集している。

④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究：大型血管炎臨床分科会内でのアンケート調査を経て調査項目を絞り、研究計画書と CRF を作製した。基幹施設の国立循環器病研究センター研究倫理審査委員会に申請して、2021 年 4 月 28 日付けで承認された。今後はまず、大型血管炎臨床分科会の分担者と協力者の施設で倫理申請を進めて頂き、その後、他の分科会所属で大型血管炎の診療をされる分担者・協力者の先生方にご依頼させて頂き、班全体の各施設において倫理申請を進めて頂き、調査を進める予定である。

⑤全国医療機関での大型血管炎に関するアンケート調査：一次調査および二次調査を終了して、現在は論文投稿準備中である。18 才未満発症の若年発症例の特徴については、18 才以上の成人発症例と比較検討を行って、下記の内容を 2021 年 9 月の the 27th Paediatric Rheumatology European Society (PREs) にて発表予定である。若年発症例は成人発症例に比べて男性の比率がやや高く (1:5.6 vs. 1:7.3)、総頸動脈から内頸動脈、腹部下行大動脈、腎動脈、腹腔動脈、上腸間膜動脈の血管病変の割合が有意に高かった。急性期治療は、若年発症例の 39.2% にメチルプレドニゾロンパルス療法が適用され、成人発症例における 4.8% に比べて有意に高かった。免疫抑制剤や生物学的製剤も若年発症例では、それぞれ 64.3%、40.0% と成人発症例と比較して高率に適用され、特に tocilizumab は若年発症例全体の 31.7%、生物学的製剤が選択された若年発症例の 79.4% で選択された。また、外科的手術は若年発症例の 19.9% で実施され、合併症は若年発症例の 57.8% に認め、大動脈弁閉鎖不全症 36.9%、潰瘍性大腸炎 7.5%、脳卒中 5.6%、虚血性心疾患 5.4% など、疾患関連の合併症が含まれた。若年発症例の 93.7% が治療開始 6 カ月後に主治医による評価で寛解を達成し、その割合は成人発症の患者と同程度であったが、51.8% は寛解後の経過で再燃し、その割合は成人発症例の 43.8% よりも有意に高かった。

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登録を行っているが、2021.6.5 集計の結果では、前回 2020.11.7 集計時と比較し、倫理委員会承認 19 施設 (+1 施設)、登録 50 症例 (+20 症例)、66 妊娠 (+27 妊娠) と対象症例が増加した。66 妊娠のうち、63 妊娠 (95.4%) で生産児

が得られ、残る3妊娠は、現病増悪または合併症による人工中絶の転帰に至った。出産に至った48例63妊娠(病型分類:I型10例,IIa型16例,IIb型12例,IV型1例、V型9例)において、診断年齢22才(13-37才、診断年1965-2017)、出産年齢31才(出産年1969-2021)、罹病期間9年(いずれも中央値)で計画妊娠は34例(53.9%,人工授精・排卵誘発による妊娠4例を含む)であった。妊娠前治療として、プレドニゾロン(PSL)48妊娠(76.2%、投与量中央値7mg(4-13mg)/日)、免疫抑制薬17妊娠(26.9%、AZA(7), TAC(7), MTX(4), CyA(1), コルヒチン(1))、生物学的製剤12妊娠(19.0%、IFX(6), TCZ(5), ADA(1))、降圧薬5妊娠(7.9%)が投与されていた。外科的治療は、6例7妊娠に施行されていた(大動脈基部置換術(2), 鎖骨下動脈拡張術(1), 鎖骨下動脈バイパス術(1), 鎖骨下動脈ステント(1))。妊娠経過中はPSL45妊娠(71.4%、投与量中央値7.5mg(4-20mg)/日, 12妊娠で増量)、免疫抑制薬12妊娠(19.0%、9妊娠で中止。AZA(5), TAC(6), CyA(1))、生物学的製剤9妊娠(14.3%、4妊娠で中止、1妊娠で新規導入、IFX(4), TCZ(4), ADA(1))が投与されていた。妊娠経過中の合併症は19妊娠(30.2%)に認め、高血圧が最多であった。原疾患やその治療に関連するものとして2妊娠で重症感染症、1妊娠で循環血漿量増加による動脈瘤拡大(出産後大動脈弓部置換術実施)が併発した。原疾患の再燃は妊娠経過中に3妊娠(4.8%)、出産後に8妊娠(12.7%)に認められた。1妊娠で鎖骨下動脈拡張術後の再狭窄を来した。出生児は11/60児(18.3%)が早産で、14/56児(25%)が低出生体重児であったが、全例出生体重2,000g以上で出生後の重篤な異常はなく、確認できた52児のうち、43児(82.7%)が完全または混合で母乳栄養が可能であった。

⑧大型血管炎の寛解基準と治療目標、治療目標達成に向けた治療戦略の策定:「AMED 難治性疾患実用化研究事業難治性血管炎診療のCQ解決のための多層的研究」との合同研究で、日常診療で評価可能な寛解基準と治療目標の設定、治療目標達成に向けた治療戦略を確立するため、Delphi法での意見統一を3ラウンドと対面会議を3回行い、暫定案を作成した。さらに患者会の代表メンバー3名を加えて対面会議を行い、寛解基準、治療目標、治療戦略に関して意見交換を行い、その後、患者も含めた専門家によるメンバーでDelphi法による意見統一を行い、最終案を決定した。現在、論文投稿の準備を進めている。

⑨高安動脈炎の診療実態に関する疫学研究:確定病名として一度でもM314(大動脈炎症候群[高安病])が付与され、かつ副腎皮質ステロイドが一度でも処方された症例において、年齢中央値は58歳[39, 71]、女性は77.6%、免疫抑制薬の使用は16.1%、生物学的製剤の使用は15%、何等かのTAK関連外科手術の実施は5.2%、何等かの血管イベントの頻度は19.3/1,000人年[16.0-23.0]であった。

#### 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):後ろ向き研究から、巨細胞性動脈炎に対する副腎皮質ステロイド療法の有効性と安全性の実態が明らかとなり、頭蓋部のみでなく、頸部から下肢までの広範囲に血管炎が分布することが明らかになるとともに、血管炎の病変分布が治療反応性に関わることが明らかとなった。一方、本研究は後ろ向き研究であることに伴うリミテーションがあり、今後の前向きコホート研究の中で、大動脈病変の画像上の進行も含めた評価を行う必要がある。

③臨床個人調査票解析:TAK 個票解析では、女性で実際に重症度が高いために男性に比して就職率が下がっている可能性が唆された。その原因としては女性の方が男性よりも発症年齢が若く、同年代で男女を比較すると女性の方がより罹病期間が長くなることが考えられた。

④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究:本研究によって、TAK および GCA 患者に対する観血的治療(血管内治療や外科的治療)における周術期管理の実態やその差異、遠隔期の手術成績について

の現状を把握することで、術後成績や合併症の発生に関連する因子の特定に繋がる可能性がある。

⑤全国医療機関での大型血管炎に関するアンケート調査：本アンケート調査を通して、TAK と GCA の患者数、その臨床的特徴の実態が明らかとなった。また、18 才未満発症の若年発症例と 18 才以上の成人発症例の比較検討から、若年発症例では生物学的製剤を含む積極的な免疫抑制療法にも関わらず、寛解達成後の再燃率が成人発症に比べて有意に高く、疾患活動性がより高いことが示唆された。

⑧大型血管炎の寛解基準と治療目標、治療目標達成に向けた治療戦略の策定：本研究により、大型血管炎の治療目標と治療アルゴリズムの枠組みを作成した。今後は大型血管炎の前向きコホートあるいは難病プラットフォームに登録された大型血管炎症例を使用して、治療目標達成の状況、治療アルゴリズムがどの程度、実践できているのかを明らかにする。

## E. 結論

小児から成人まで多角的に大型血管炎とバ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の集積をすることが出来ている。今後も研究を継続して、わが国の大型血管炎とバージャー病の臨床像、診療・治療の実態を明らかにすることにより、患者 QOL の向上に貢献していく。

### 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 高知大学医学部臨床疫学講座 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 診療局長  
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内科学講座膠原病リウマチ内科学分野  
リウマチ性疾患先進的集学医療寄附研究部門 特任講師  
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  
土屋 尚之 筑波大学・医学医療系 教授  
佐伯 圭吾 公立大学法人奈良県立医科大学・医学部 教授  
川上 民裕 東北医科薬科大学・医学部 教授  
駒形 嘉紀 杏林大学・医学部 教授

研究協力者：

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 横浜市立大学大学院医学系研究科発生療育小児医療学 主任教授  
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 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 講師  
岸部 幹 旭川医科大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師  
臼井俊明 筑波大学医学医療系腎臓内科学 病院講師  
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  
川添麻衣 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 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	社会福祉法人聖母会 聖母病院 総合診療科 部長
難波大夫	名古屋市立大学大学院医学系研究科呼吸器・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
花見健太郎	産業医科大学医学部第1内科学講座 講師
宮前多佳子	東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野 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

#### -----A. 研究目的：

難治性血管炎班で扱う指定難病9疾患のうち、中・小型血管炎にはANCA関連血管炎(AAV)の3疾患(顕微鏡的多発血管炎/MPA、多発血管炎性肉芽腫症/GPA、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/EGPA)のほか結節性多発動脈炎(PAN)、悪性関節リウマチ(MRA)が含まれる。本分科会の研究目的は、これらの対象疾患について、診療ガイドライン(CPG)等の作成・改訂と関連学会等の承認取得、既作成CPGのモニタリングと評価、重症度分類および厚労省診断基準の改訂、臨床調査個人票解析、臨床試験を、他分科会やAMED班とも協力して実施し、これらの研究を通じて、これらの各疾患の診療実態を解明し、診療水準の向上と普及啓発を図ることを目的とする。小児血管炎も2017年度より難治性血管炎班の調査対象疾患に加わり、当分科会で扱う。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、システム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4つのWGで解析を行いつつ、引き続き検討を進める。
- 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。

C. 昨年度下半期の研究結果と今年度の計画：

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（〇要、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。改訂版も初版同様3班合同（難治性血管炎・難治性腎疾患・びまん性肺疾患の各班）で作成し、2部構成（解説とCQ）とすることとなった。次いでパネル委員会（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・要・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し、CQ案を検討した。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：AAV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ため改訂の必要な4つのCQ（CQ1-3/CQ1-6, CQ2-1/CQ3-3）の計10個についてSRを行うこととなった。最初に、2名1組からなるシステムティックレビュー（SR）チームを結成（佐田先生ほか14名の構成。ファシリテータに長坂・原2名）、これらを7組に分け、担当CQ1～2個について検索式の構築、一次スクリーニング、二次スクリーニン

グを進めた。本年 2 月 21 日に第二回勉強会を行い、現在、リスクバイアス評価、採用論文の要約作成などが進行中である。8 月 4 日に第三回勉強会を行う。今後は、今年中に SR を終了し、その後パネル委員会にて推奨文の検討を開始する予定である。同時にテキスト部分の構成と執筆者の瀬選定を行い、タイムライン表にそって検討・執筆を進めてゆく。

年度	月	会議	ガイドライン部分	テキスト部分
2021	6	合同班会議	SR 中間報告	
	8/4		第 3 回 SR 勉強会	
	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	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	

以下の②～④については、4つのWGを中心に検討を進める（○がチームリーダー）。

MPA/GPA：○古田（リウ）、長坂（リウ）、原（腎）、岸部（耳鼻）、神田隆（神経）、神田祥（小児）

EGPA：○天野（リウ）、駒形（リウ）、佐田（腎リ）、関谷（呼）、小林（神経）

PAN：○南木（リウ）、川嶋（腎リ）、萩野（リウ）、伊藤秀（小児）、川添（リウ）

アドバイザー：宮前（小児）

MRA：○土橋（リウ）、安倍（リウ）、川上（皮膚）、林（リウ）、坂東（呼吸）

#### 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、取り纏めのうえ提出した。厚労省からの回答があり次第対応する。重症度分類・診断基準の改訂については、厚労省の方針やDCVASの進行状況も見ながら、準備を進めてゆく。

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

#### ④ 今年度よりPAN-WGを中心に初めてのPANに関する全国疫学調査を開始予定である。

#### 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、横断分科会とも協力し周知度のアンケート調査等を検討してゆく。

#### 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、今年度も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。

### 3-6 JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J[22]】

研究分担者：

- 樋口 智昭 東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野リウマチ性疾患先進的集学医療寄附研究部門 特任講師
- 天野 宏一 埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 教授
- 土橋 浩章 香川大学膠原病・リウマチ内科 臨床教授
- 関谷 潔史 国立病院機構相模原病院アレルギー・呼吸器科 部長
- 長坂 憲治 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 非常勤講師  
青梅市立総合病院リウマチ膠原病科 診療局長
- 佐田 憲映 高知大学臨床疫学講座 特任教授
- 内田 治仁 岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科 CKD・CVD 地域連携包括医療学講座 教授
- 杉原 毅彦 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 准教授
- 中岡 良和 国立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

A. 研究目的：血管炎レジストリ（JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J[22]】（UMIN 試験 ID: UMIN000039295）を構築して、血管炎疾患における患者の臨床データと生体試料を集積し、持続的・長期的な検討を行うことで、血管炎疾患の自然歴や予後因子を解明し、将来的に血管炎疾患の新しい治療法の開発や確立に貢献する。

B. 方法：対象疾患は顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎である。倫理審査については、中央倫理審査委員会を活用して手続きの簡素化を図るが、中央倫理審査体制に対応していない研究機関は、各施設の倫理審査を受けて承認を得る。被登録者の選択基準は、厚生労働省の診断基準で本研究の対象となる血管炎と診断され、かつ文書で研究参加への同意が得られた患者とし、除外基準は、研究者等の判断により対象として不相当と判断された患者である。難病プラットフォームを利用して開発した本研究用の Electric Data Capturing system (EDC) に、被検者の臨床データを登録する。被検者の検体試料については、各研究機関の研究者等が臨床検査会社に送付し、検査を依頼する。臨床検査会社は、検体試料を解析し、臨床検査データ、バイオレポジトリ用検体及びゲノム DNA 検体を、研究事務局に送付する。臨床データについては登録時、登録後 6 ヶ月、以降登録後 1 年毎に、10 年間収集する。生体試料については、バイオレポジトリ用検体は登録時と登録後 6 ヶ月、ゲノム DNA 検体は登録時に収集する。

C. 結果：JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J[22]】は令和 2 年 4 月に中央倫理審査で承認され、9 月に運用を開始した。令和 3 年 5 月現在、計 63 講座（施設）がレジストリに参加（予定を含む）、そのうち 52 講座（施設）が中央倫理審査を活用した（予定を含む）。登録患者（令和 3 年 5 月現在）は計 54 例で、内訳は顕微鏡的多発血管炎 17 例、多発血管炎性肉芽腫症 7 例、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 11 例、高安動脈炎 5 例、巨細胞性動脈炎 14 例と順調に登録数が増えている。また、難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析（先行解析）との共同研究の準備を進めている。

D. 結論：血管炎レジストリの構築により、新規発症血管炎患者の臨床データおよび生体試料が継続的に収集され、難治性血管炎研究開発が飛躍的に進捗することが期待される。

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

東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野  
〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1  
TEL : 03-3353-8112 (内線 34325) FAX : 03-5269-9154  
E-mail : vas-mhlw.be@twmu.ac.jp

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3年度 第2回班会議

プログラム・抄録集

令和4年1月28日(金)

研究代表者 針谷正祥

東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野

## 【班会議】

厚生労働省：難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班

### 令和3年度 第2回 班会議 プログラム

期日：令和4年1月28日（金）9時30分から

web会議

### 難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班

1. 開会の辞 9：30～9：35  
研究代表者 針谷正祥（東京女子医科大学）
2. 基調講演 9：35～9：50  
厚生労働省 健康局難病対策課  
国立保健医療科学院
3. 班全体の活動報告 9：50～10：00  
研究代表者 針谷正祥（東京女子医科大学）
4. 分科会の活動報告および活動計画
  - 4-1. 領域横断分科会 10：00～10：09
    - 1) 領域横断分科会全体の活動概要 分科会長 田村直人（順天堂大学）
    - 2) 国際関連 10：09～10：16  
分担者 猪原登志子（京都府立医科大学）
    - 3) SR 勉強会報告 10：16～10：23  
分担者 矢嶋宜幸（昭和大学）
    - 4) 新たな薬剤・検査の開発状況 10：23～10：30  
分担者 駒形嘉紀（杏林大学）
  - 4-2. 臨床病理分科会 10：30～10：38
    - 1) 臨床病理分科会活動報告オーバービュー 分科会長 石津明洋（北海道大学）
    - 2) GCA の大型血管病変の病理学的特徴の解明 10：38～10：46  
分担者 菅野祐幸（信州大学）
    - 3) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴の解明 10：46～10：54  
分担者 宮崎龍彦（岐阜大学）
    - 4) FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出 10：54～11：02  
分担者 高橋 啓（東邦大学）

4-3. 小児血管炎研究 11 : 02~11 : 17  
分担者 高橋 啓 (東邦大学)

4-4. 大型血管炎臨床分科会 11 : 17~11 : 47  
分科会長 中岡良和 (国立循環器病研究センター)

4-5. 中小型血管炎臨床分科会 11 : 47~12 : 02  
1) 中小型血管炎臨床分科会活動報告オーバービュー 分科会長 要 伸也 (杏林大学)

2) RemIRIT 結果報告 12 : 02~12 : 07  
分担者 長坂憲治 (青梅市立総合病院)

3) PAN 臨個票解析結果・全国疫学調査 12 : 07~12 : 17  
分担者 南木敏宏 (東邦大学)

4-6. JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J[22]】 12 : 17~12 : 27  
分担者 樋口智昭 (東京女子医科大学)

\*発表時間は質疑応答の時間を含みます。時間厳守でお願いします。

5. 事務局からの連絡とお願い 12 : 27~12 : 32

6. 閉会の辞 12 : 32~12 : 42  
研究代表者 針谷正祥 (東京女子医科大学)

#### 【分科会開催時間のご案内】

- ・臨床病理分科会 8 : 45~9 : 25
- ・領域横断分科会 8 : 55~9 : 25
- ・大型血管炎臨床分科会 13 : 00~14 : 00
- ・中・小型血管炎臨床分科会 13 : 00~13 : 45

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

次回の班会議は、令和4年6月24日(金)を予定しております。



## 血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班の令和 3 年度の活動報告

研究代表者：針谷正祥 東京女子医科大学医学部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た。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した。WebEx、Zoom 等による Web 会議を活用して研究を進めた。

C. 結果・考察：令和 3 年度には以下の項目を中心に研究を展開した。班全体で難病プラットフォームを用いた血管炎レジストリ研究を推進し、合計 120 例以上が登録された。AMED 臨床研究・治験推進研究事業研究班と協力し、「顕微鏡的多発血管炎および多発血管炎性肉芽腫症に対するトシリズマブの有効性、安全性、薬物動態に関する医師主導治験」を進めた。領域横断分科会は、ANCA 関連血管炎診療経験を有する内科医を対象としたアンケート調査結果を解析、オンライン市民公開講座作成、関連学会との合同シンポジウム等を開催、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) を実施する若手研究者を育成した。SR 論文作成にも着手した。臨床病理分科会は、血管炎病理診断コンサルテーションを継続するとともに、ウェブ版血管炎病理アトラスのコンテンツの英文化、GCA の大型血管病変の病理学的特徴の解明、ANCA 関連血管炎性中耳炎(OMAAV)病変と対照病変を病理学的に鑑別するための組織学的指標の確立、結節性多発動脈炎と皮膚動脈炎の HE 染色画像の相違を検討した。大型血管炎臨床分科会は、大型血管炎前向き・後ろ向きコホート研究を実施し、臨床個人調査票および全国疫学調査を解析・論文化し、高安動脈炎手術症例データベースを立ち上げ、保険データベースを用いた大型血管炎の治療実態把握を開始した。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を進め、結節性多発動脈炎疫学調査に着手し、RemIRIT 研究データベース解析・論文化を進めた。

D. 結論：これらの研究成果により、年度計画に沿って、難治性血管炎疾患の医療水準および患者 QOL の向上に資することができた。

#### 4-1. 領域横断分科会

研究分担者：

田村 直人	順天堂大学 医学部 膠原病内科学講座 教授 (分科会長)
猪原 登志子	京都府立医科大学 附属病院臨床研究推進センター 講師
河野 肇	帝京大学 医学部 内科学講座 教授
駒形 嘉紀	杏林大学 医学部 教授
杉山 斉	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 医学部 内科学講座 呼吸器内科学部門 教授
藤井 隆夫	和歌山県立医科大学 医学部 教授
中村 好一	自治医科大学 医学部 教授

研究協力者：

安倍 能之	順天堂大学 医学部 膠原病内科学講座 助教
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 大学院教授
木田 節	京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学 特任助教
小寺 雅也	独立行政法人地域医療機能推進機構 中京病院 皮膚科 部長
田巻 弘道	聖路加国際病院 医長
宮脇 義亜	岡山大学病院 新医療研究開発センター 助教 (特任)
矢嶋 宣幸	昭和大学 医学部 准教授
尾内 善広	千葉大学大学院 医学研究院公衆衛生学 教授

A. 研究目的：領域横断分科会は、指定難病であるすべての原発性全身性血管炎に関して、本研究班における診療ガイドライン策定を補助するとともに、全身性血管炎に関する知識やガイドラインの普及および啓蒙を行い、国際共同研究への参加支援を行う。高安動脈炎および巨細胞性動脈炎の診療実態を調査するための医師向けアンケートを行う予定である。

B. 方法：

1. アンケート調査：ウェブ質問票を用いた横断調査。ウェブ調査会社に登録された高安動脈炎あるいは巨細胞性動脈炎の診療経験のある循環器内科、膠原病・リウマチ内科、心臓血管外科医等を対象に、寛解導入、寛解維持療法、外科手術、ガイドライン等に関するウェブアンケート調査を実施する。
2. 診療ガイドライン策定の補助：診療ガイドライン作成の補助ならびに研究者育成のため、システマチックレビュー (SR) 勉強会を開催した。
3. 血管炎に関する患者向け教育動画配信：血管炎に関する知識の普及のため、市民公開講座として動画配信の追加を行う。

4. 国際共同研究支援: Vasculitis Clinical Investigators Meeting (年1回)に参加し、国際共同研究の最新情報を共有するとともに、積極的な参加、支援を検討する。現行の国際共同研究を継続する。

5. 国内外の血管炎の新規治療薬・治療法、検査の開発状況に関するアップデートを行った。

#### C. 結 果:

1. アンケート調査: 大型血管炎分科会メンバーにも参加いただき、アンケートの質問を作成した。2月初旬にアンケートを実施予定である。

2. 診療ガイドライン策定の補助: 募集した研究者を対象に、自己免疫疾患班と合同でコクランジャパンの講師による勉強会を行った。参加者による本勉強会後の自己評価アンケートを行った。

3. 血管炎に関する患者向け教育動画配信: 研究班ホームページで案内を行い、市民公開講座「血管炎についてもっと知ろう: それぞれの病気の特徴と療養に役立つ知識」として、血管炎の総論、各論、医療福祉に関する教育動画を配信したが、本年度内に、「悪性関節リウマチ」「バージャー病」「血管炎の肺病変について」「血管炎の腎病変・腎不全について」「血管炎の新規治療薬について」「血管炎の薬剤使用時の日常生活の注意点」を追加予定である。

4. 国際共同研究支援: AAV-PROの日本語訳とその検証について実施中である。ARAMIS、V-PREG、AAV-during COVID-19 pandemic観察研究について継続中である。また、2022年5月に予定されているAPLAR Vasculitis Special Interest Groupで5月に開催されるWebinarの企画支援を行っている。

5. 新規治療薬・治療法、検査の開発状況

大型および中小型血管炎の臨床研究においてはいくつかの重要な知見がみられている。

#### D. 考 察

現在作成中のANCA関連血管炎改訂診療ガイドラインにおいて、SR勉強会により研究者育成を行い、ガイドライン作成をサポートしたことは有意義であった。今後も、血管炎に関する知識、ガイドライン普及に関するアンケート調査、国際共同研究支援、国内外の新規治療・検査の開発状況に関する調査等を通じて、血管炎の医療水準や患者QOL向上に繋がる活動を引き続き継続していく。

## 4-1. 領域横断分科会 (2) 国際関連

### 活動報告および活動計画

研究分担者氏名：猪原登志子

所属施設及び職名：京都府立医科大学 附属病院臨床研究推進センター・講師

A. 研究目的：領域横断分科会において、国際共同研究への参加支援を実施する。

B. 課 題：

1. VCRC Investigators Meeting 2021 (2021/10/30 Web Meeting)
2. V-PREG: Vasculitis Pregnancy Registry (VCRC5532, NCT02593565)
3. ARAMIS (VCRC5562, NCT02939573, jRCTs051190112)
4. AAV-PRO Japanese translation project
5. AAV during COVID-19 pandemic 観察研究 (J-CANVAS)
6. APLAR Vasculitis Special Interest Group (2022/5/14 Webinar 実施予定)

C. 結 果：

1. VCRC Investigators Meeting 2021

米国VCRC (Vasculitis Clinical Research Consortium) がACR (米国リウマチ学会) 年次学会開催期間中にあわせて1年に1回行なっている血管炎を対象とした臨床研究/臨床試験の立案について話し合いを行なう会議である。新型コロナウイルス感染拡大のため、2020年にはじめてウェブ会議での実施となり、今年度も2021/10/30にウェブ会議で行なわれた。日本においても当班より参加しているV-PREG, ARAMIS, AAV-PRO, DCVASについての進捗報告が行なわれた。またEULAR (欧州リウマチ学会) およびACRが共同で進めているDevelopment of Response Criteriaについては、2021/10/8-9に行なわれたExpert Panel Meeting経過を含め進捗報告が行なわれた。2022/4/3-6ダブリンで開催される20th International Vasculitis ANCA Workshop 2022について現地開催およびWeb併用のハイブリッド開催で行なわれることが報告された。

2. V-PREG: Vasculitis Pregnancy Registry (VCRC5532, NCT02593565)

V-PREGは、国際血管炎妊娠レジストリであり、VCRCプロジェクトのV-PPRN (Vasculitis Patient-Powered Research Network) データベースの言語化実装である。当班領域横断分科会 (河野) において、質問票の日本語化を実施、南フロリダ大学 (V-PPRNの倫理申請施設) での研究計画に多言語を含み申請し、2021年4月よりV-Premamaとして日本語でのホームページを公開した。週一度、Twitter (<https://twitter.com/vpremama>) とFacebook (<https://www.facebook.com/vpremama/posts/286451096294559/>) を通じて妊娠と血管炎について発信しており、これらのSocial Network を通じて希少疾患における患者さんへの情報公開をおこなっている。

3. ARAMIS (VCRC5562, NCT02939573, jRCTs051190112)

ARAMISは、皮膚血管炎患者を対象とし、アザチオプリン、ジアフェニルスルホン (DDS, ダプソン)、コルヒチンの効果について検証する多施設共同連続複合割り付けランダム化比較試験である。世界全体では、2017年1月から登録を開始、2021年12月までに世界8施設から、合計64例が登録 (90例目標) されている。このうち日本では、当班分担者の川上民裕教授を研究代表医師として、当班領域横断分科会 (猪原) が開発調整管理支援を行ない、特定臨床研究として府立医大CRB承認を得てjRCT初回公開日の

2020/2/26より東北医科薬科大学にて試験を開始、2020年6月から2021年12月までに8例（12例目標）を登録している。

#### 4. AAV-PRO Japanese translation project

AAV-PROは、OMERACT(The Outcome Measures in Rheumatology)およびVCRC(Vasculitis Clinical Research Consortium)のプロジェクトとして英国ブリストル大学Dr. Joanna C Robson が中心となり開発した6ドメイン、29項目からなる血管炎疾患特異的患者QOL調査票であり、ライセンスはOxford University Innovation (University of Oxford, University of the West of England, Bristol, University of Pennsylvania & University of Ottawa) である。2020年より米国ペンシルバニア大学を中心とするVCRCにおいて各国語への翻訳に着手が始まり、当班領域横断分科会（猪原）において、2020年3月より日本語版作成について、順翻訳、フォーカスグループディスカッション、逆翻訳、翻訳修正、ライセンスとのコンタクトの手順を踏み、日本語版プロトタイプが完成した。2021年度中に今後当班において日本語版の妥当性を検証する評価研究を実施することについてライセンスの許可を得た。今後、プロトコル骨子を作成し、参加施設を募集のうえ、評価研究を開始予定である。

#### 5. AAV during COVID-19 pandemic 観察研究（J-CANVAS）

AAV during COVID-19 pandemic 観察研究は、米国ジョーンズホプキンス大学Dr. Duvuru Geetha、英国ケンブリッジ大学 Dr. Andreas KronbichlerをPIとする、新型コロナウイルス感染症下におけるANCA関連血管炎の診療実態を評価する国際共同観察研究である。日本では、当班領域横断分科会（木田/猪原、田村）を中心として、J-CANVAS研究として各施設の倫理審査委員会での承認下で実施中である。結果の一部について20th International Vasculitis ANCA Workshop 2022に抄録を提出した。

#### 6. APLAR Vasculitis Special Interest Group Webinar（2022/5/14実施予定）

アジア太平洋リウマチ学会議（APLAR）のVasculitis Special Interest Group において、当班・針谷班長とAPLAR代表Dr. Debashish DandaがConvenerとなり2022/5/14にWebinarを開催予定である。針谷班長によるOrganizeを領域横断分科会（田巻）が支援中である。APLARの地域性を踏まえたテーマを選択予定であり、複数の地域からの演者/討論者を招集予定である。

D. 考 察：領域横断分科会において多種の国際共同研究の参加支援が実施できている。

E. 結 論：今後も国際共同研究の参加支援を通じて引き続き活動を継続し、国際協調を行ない、当班全体への情報共有を図る。

#### 4-1 (3) Systematic Review 勉強会報告

分担研究者：矢嶋宣幸

昭和大学医学部内科学講座リウマチ膠原病内科学部門 准教授

- A. 研究目的：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および自己免疫疾患に関する調査研究班は、各班で作成する診療ガイドラインの Systematic Review (SR)を実施するにあたり、質の高いSRを遂行可能な人材育成を目的として、両班合同でSR勉強会を実際のCQを用いて行った。文献検索、Risk of Bias 評価、メタ解析の合計3回の勉強会、および、各班成果発表会をコクランジャパンの支援を受け実施した。この勉強会に対する評価をアンケートで行った。
- B. 方法：勉強会に参加した30名を対象として、勉強会終了後にメールベースで勉強会に対するアンケートを実施した。参加者の属性（医師年数、施設規模など）、SRに関する知識に対する自信の変化、ガイドライン作成の作業に対する意欲、SRの学習環境について、リッカート尺度、自由記載にて収集した。平均（標準偏差）n（パーセント）にて記述した。
- C. 結果：30名のうち27名より回答を得た。卒後年数は平均14.1年であり、大学病院勤務者が63%であった。臨床研究の経験年数は5-8年が10名（37%）と最も多く、勤務時間内で研究に使用できる時間は0-19%と答えた方が14名（52%）と最多であった。また、SR学習経験があったのは12名（44%）であった。実際に勉強した各SR作業に対する自信に関する質問（15項目）は、少し自信がついた・自信がついた・とても自信がついた、と答えた方が70.4-92.6%であった。次に、ガイドライン作成作業に対する意欲に関する質問（7項目）は、ややあてはまる・あてはまる・とてもあてはまる、と答えた方が62.9-92.6%であった。
- D. 考察：研究環境やSR学習環境が不十分であること、SR勉強会後の各作業に対する自信および意欲は高いことがわかった。SR学習環境が不十分であった中で、リウマチ膠原病領域の難病班、学会といった学術団体にて系統だったSR教育を初めて提供できたことは意義が高いと考える。また、実際のCQを利用しOJTを意識した勉強会の実施、チームとしての教育による組織を横断した人材の交流形成が、SRに対する自信や意欲を高めたと考えられた。アンケート評価の限界としては、対象群（非教育群）をおいていないため比較検討ができなかった。しかしながら、参加者のSRへの意欲は高く、継続的なSRへの参加が期待されSR遂行の質は向上したと考える。
- E. 結論：ガイドラインの実際のCQを用いてのSR勉強会を実施した。SRに対する自信や意欲の高まりを得ることができた。今後も継続的な勉強環境の提供をはかることが重要である。

#### 4-1. 領域横断分科会活動報告 (4) 新たな薬剤・検査の開発状況

研究分担者：駒形 嘉紀  
杏林大学 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授

##### Working Group members:

黒川 真奈絵 聖マリアンナ医科大学大学院 大学院教授  
田巻 弘道 聖路加国際病院 医長

##### A. 目的:

領域横断分科会の活動として、血管炎治療領域における新たな薬剤や新たな検査法の開発状況を調査しそれらを研究班班員にお知らせすることにより、血管炎診療・血管炎研究のさらなる発展に資することを目的とする。

##### B. 方法:

新たな薬剤の開発・治験進行状況、新たな検査法の情報に関しては、毎年開催される Annual Vasculitis Investigators Meeting における世界各国の血管炎研究者からの治験状況報告、および [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) からの情報を中心に、ACR/eular での発表内容なども含めた文献検索も行って収集した。

##### C. 結果:

昨年末の Annual Vasculitis Investigators Meeting においては、特段の注目すべき新規薬剤の治験や新規検査法に関する発表はなかった。ClinicalTrial.gov で公表されている Phase II 以上の血管炎介入試験は計 111 件あったが、そのうち最近 1 年間に新たに追加された試験で主だったものとして、GCA に対するセクキヌマブ、グセルクマブの治験、また TAK に対する ADA と TOFA の比較、またウステキヌマブの治験、GPA に対する ABT, TCZ, RTX の比較試験、維持療法における TOFA と MTX の比較試験などがあった。その他 ACR での発表の中に、GCA に対する BARI, EGPA に対する RTX があった。また抗 C5a 抗体の Vilobelimab の治験も進行していた。検査法に関しては、s-CD95-L による MPA/GPA の予後予測、尿中 CD4+T, CD8+T cell 数による AAV の腎病変予測、MAIT による GCA ステロイド治療後再発予測などにつき進展がみられた。

##### D. 考察:

他の疾患治療のために開発された各種抗体製剤の、AAV を中心に血管炎への適応拡大に向けた各種治験が世界において幅広く施行されている。欧米と日本での血管炎患者には遺伝的素因の違いもあるため、できるだけ各種治験に日本も積極的に参加していく必要がある。

## 4-2. 臨床病理分科会(1)臨床病理分科会活動報告オーバービュー

分科会長	石津明洋（北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学/教授）
研究分担者	川上民裕（東北医科薬科大学医学部皮膚科/主任教授） 菅野祐幸（信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学/教授） 高橋 啓（東邦大学医療センター大橋病院病理診断科/教授） 宮崎龍彦（岐阜大学医学部附属病院病理診断科/教授）
研究協力者	池田栄二（山口大学大学院医学系研究科病理形態学/教授） 大原関利章（東邦大学医療センター大橋病院病理診断科/准教授） 小川弥生（NPO 法人北海道腎病理センター/副理事長） 鬼丸満穂（九州大学大学院医学研究院病理病態学/助教） 倉田美恵（愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学/講師） 中沢大悟（北海道大学大学院医学研究院免疫・代謝内科学/助教） 武曾恵理（公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科/客員研究員）

D. 目的：実地臨床医ならびに実地病理医の血管炎診療の質を高めることを目的とする。

E. 課題：

4. 血管炎病理診断コンサルテーションシステムの運用
5. 血管炎病理学的所見における未解明問題への取り組み
  - 5) GCA の大型血管病変の病理学的特徴の解明
  - 6) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴の解明
  - 7) 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
  - 8) FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出
6. ウェブ版血管炎病理アトラスの英文化

F. 進捗：

4. 2021年6月25日以降、抄録提出時までには5件のコンサルテーション依頼があり、そのうちの3件と、未報告であった4件について報告（2件実施中）。
5. 研究の進捗と今後の実施について
  - 5) GCA の大型血管病変の病理学的特徴の解明（WG 座長：菅野祐幸より報告【抄録別掲】）
  - 6) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴の解明（WG 座長：宮崎龍彦より報告【抄録別掲】）
  - 7) 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）

【目的】従来、皮膚生検組織所見から結節性多発動脈炎(PAN)と皮膚動脈炎(CA)を鑑別するのは困難とされてきた。これに対し、人工知能(AI)は約96%の確度で両者を鑑別したことを前回の班会議で報告した。今回は、AI が画像のどのような特徴を読み取り、両者を鑑別したかを知ることを目的とした。

【方法】対象とした20枚のPANの画像から5001枚、100枚のCAの画像から3600枚の切り抜き画像を得た。それらを実験的に8:2に分割し、Training画像とTest画像に分割した。Augmentationを行ったTraining画像をAI(Resnet50アーキテクチャー)に入力し、学習させた。学習済みAIにTest画像を入力し、鑑別を行わせ、確度を評価した。また、学習済みAIにPANとCAの画像を入力し、Gradient-weighted Class Activation Mapping(Grad-CAM)を行い、両者の鑑別根拠を可視化した。

【結果】Test画像に対するAIの鑑別確度は99.7%であった。Grad-CAMでは、罹患血管そのものよりも罹患血管周囲の浸潤炎症細胞や結合組織がヒートマップ表示された。



【考察】罹患血管そのものよりも、罹患血管周囲の浸潤炎症細胞や結合組織が PAN と CA の鑑別根拠になる可能性が示唆された。

8) FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出 (WG 座長：高橋 啓より報告【抄録別掲】)

6. 現状について

Expert Perspectives on Pathological Findings in Vasculitis を作成し、論文投稿中 (under review)。

#### 4-2. (2) 巨細胞性動脈炎の大型血管病変

菅野 祐幸  
池田 栄二  
鬼丸 満穂  
倉田 美恵  
石津 明洋

信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学教室 教授  
山口大学大学院医学系研究科病理形態学講座 教授  
九州大学大学院医学研究院病理病態学講座 助教  
愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学 講師  
北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学 教授

A. 研究目的：大型血管炎の領域では、高安動脈炎と巨細胞性動脈炎（GCA）との異同が問題となっている。この問題の決着に資するため、GCA の大型血管炎の病理組織学的特徴を明らかにすることを目的とする。

B. 方 法：高安動脈炎と GCA では、その疫学における差異は明らかだが、病理組織学的には巨細胞の出現を伴う肉芽腫性血管炎の組織像を示し、大型血管における組織像の差異は必ずしも明確ではなく大型血管病変の組織学的な鑑別は困難と考えられる。今回、GCA の大型血管での組織像を検討するにあたり、側頭動脈をはじめとする頭蓋内外の頸動脈分枝に典型的な GCA 病変を有することが病理組織学的に確認され、GCA の診断に異議の少ない高齢の症例で、大動脈をはじめとする大型血管病変の手術標本あるいは剖検標本を有する症例（cranial GCA with established extracranial involvement; C-GCA with EECI に相当）を収集し、その大型血管病変の組織学的特徴を明らかにし、併せて頭蓋内外の頸動脈分枝には血管病変を有さず大型血管にのみ病変を有する GCA 症例（extracranial GCA; EC-GCA）の組織像と比較することとした。

症例の収集に当たっては、当研究班の班員に情報提供を依頼したほか、剖検輯報、学会報告、論文を検索して候補症例を収集し、事前アンケートにより病理組織標本の有無などの概略を把握することとした。

C. 結 果：事前アンケートにより、C-GCA with EECI の可能性のある症例は 3 例、EC-GCA と考えられる症例は 14 例あった。その後、これら症例を有する施設を含む多施設共同研究の枠組みで信州大学医学部医倫理委員会の承認を得るとともに（承認番号 4452）、症例提供先の施設においても倫理審査を依頼し、その承認を受けて臨床情報と病理組織切片の提供を受ける手順を取った。9 施設から計 11 例の提供を受けることができたが、剖検例で大動脈が採取されていない症例、大動脈に血管炎の所見がはっきりしない症例、また粥状硬化の所見が強く血管炎病変の組織学的特徴の抽出には不相当と考えられた症例などがあり、最終的には C-GCA with EECI 相当の症例 1 例、EC-GCA 相当の症例 4 例を組織学的な検討対象とした。なお、EC-GCA 相当の 1 例を除き、梅毒血清反応陰性を確認しており梅毒による大動脈中膜炎の可能性は否定的である。これら計 5 例の大動脈切片について、H-E 及び elastica-Goldner 染色を施行し、WSI ファイルを作成して WG メンバーの配布し組織学的所見について意見集約を行った。

C-GCA with EECI の大動脈炎病変の特徴として、1) 多核巨細胞を含む炎症病変が大動脈中膜の中層に帯状に広がる、2) 大動脈栄養血管に沿った炎症所見は乏しく外膜の線維化に乏しい、の 2 点が挙げられ、これらの所見は EC-GCA 相当の症例のほとんどでも観察された。また、炎症病変は巨細胞を含むものの、いわゆる肉芽腫としての結節状の形態は明らかではなく、背景の免疫病態の解析を目的に浸潤リンパ球サブセットの免疫組織化学的検討を開始した。

D. 考 察：高安動脈炎は外膜寄り優位の中膜炎であり、栄養血管周囲の炎症細胞浸潤が外膜から連続し外膜には著明な線維性肥厚を来す。今回の検討で明らかになった C-GCA with EECI 相当、EC-GCA 相当の症例の大動脈炎病変に共通する所見とは異なる組織像を示す。

E. 結 論：側頭動脈生検で GCA の診断が確定した症例は 1 例のみだが、GCA の大動脈炎病変は高安動脈炎の大動脈病変とは異なることが強く示唆された。

#### 4-2. (3) AAVの上気道生検組織の病理学的特徴に関する研究

研究分担者	宮崎龍彦	岐阜大学医学部附属病院 病理部 教授
研究分担者	石津明洋	北海道大学大学院保健科学研究院・病態解析学 教授
研究協力者	武曾恵理	田府興風会医学研究所附属北野病院腎泌尿器センター腎臓内科 客員研究員
研究協力者	小川弥生	NPO 法人 北海道腎病理センター 副理事長
研究協力者	中沢大悟	北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学 助教
研究協力者	黒川真奈絵	聖マリアンナ医科大学大学院疾患バイオマーカー・標的分子制御学 大学院教授

A. 研究目的：AAVにはGPAなど上気道の壊死性肉芽腫性病変を形成するものがある。成人の難治性中耳炎のなかにも同一機序で発症するANCA関連血管炎性中耳炎[otitis media with ANCA-associated vasculitis (OMAAV)]があり、GPAとの異同が論議されている。しかし、OMAAVの組織学的な特徴や診断基準は未だ確立されていない。そこで、我々は臨床病理分科会メンバーでOMAAVの組織学的パラメーターを抽出し、GPA、MPAとの異同を含む診断基準の策定を行うことを企図し、OMAAV症例の組織学的特徴の解析をすすめている。

B. 研究方法：対象症例：旭川医科大学で2000年から2017年までに生検されたOMAAV病変34例、および対照疾患47例、計81症例、206プレパラートを解析対象とした。解析方法：プレリミナリーな解析として、二重盲検法にて、岐阜大学医学部附属病院病理部の若手病理専門医4名が組織学的パラメーターについて定性的もしくは半定量的に評価し、診断マーカーとなる組織学的パラメーターの候補を抽出した。次の段階として、上記の群を、患者群の年齢・性別が偏らないように工夫して、パラメーターに関してはランダムにTraining SetとTesting Setの二群に分けた。全ての組織標本についてバーチャルスライドシステムにより取り込んだwhole slide image (WSI)を作製し、可搬式ハードディスクに保存し、全員による組織学的パラメーターの解析に供する段階にある。しかしながら、この群分けを用いて行った二次的なプレリミナリー二重盲検法での解析で、必ずしも再現性が高くなく、それを補うために、全例に弾性線維染色のプレパラート画像を提供すべく準備を進めている。その上で、プレリミナリーな解析で見いだしたパラメーターが認識されるよう訓練した後、Testing SetでANCA関連血管炎もしくはOMAAVか否かの判定を試みる。

C. 研究結果：プレリミナリーな1次解析で、①筋性動・静脈炎の有無、②筋性動・静脈の閉塞の有無、③浮腫、④好酸球浸潤、⑤形質細胞浸潤の各パラメーターで有意差を認めた。筋性動・静脈炎および筋性動・静脈の閉塞の有無については、OMAAV群で高く、それ以外の疾患では有意差をもって低く認められた一方、浮腫、好酸球浸潤、形質細胞浸潤は、OMAAV群で低く、その他の疾患群では有意差をもって高く認められた。次に、解析群をTraining SetとTesting setに分け、同一患者からの複数生検があるものに関しては、検体を絞り込み、OMAAV症例数を当初の34例から17例に訂正した。男女比ほぼ同じで、平均年齢も±2歳以内に収めることができた。この解析結果のとりまとめについては、さらに時間を要することとなった。

D. 考察：プレリミナリーな解析では、血管病変のスコアがOMAAV群で高く、その他疾患群で低く認められたが、これは当然のである。一方、浮腫、好酸球浸潤、形質細胞浸潤に関してはnon-specificな慢性副鼻腔炎、好酸球性副鼻腔炎などで観察されるパラメーターであり、今回の解析対象非OMAAV群疾患に多く含まれたものを反映しているが、これは実臨床における疾患分布を反映しており、有用であると考えられる。

E. 結論：OMAAVの診断マーカーとなる組織学的パラメーターの確立を目的に、Training Setと検出したパラメーターをvalidateするTesting Setに分けて設定することにより、統計学的妥当性をもって有効なバイオマーカーとなり得る組織学的パラメーターを確立していくことが期待される。

#### 4-2. (4) FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出

高橋 啓<sup>1)</sup>, 宮崎龍彦<sup>2)</sup>, 大原関利章<sup>3)</sup>

- 1) 東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 教授,
- 2) 岐阜大学医学部附属病院病理診断科 教授,
- 3) 東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 准教授

- A. 目的 : IgA 血管炎では凍結切片を用いた蛍光抗体直接法により血管壁への IgA 沈着を確認することが多い。臨床病理分科会では FFPE 切片を用いた IgA 免疫染色法の確立を目指す。
- B. 方法 : IgA 血管炎の臨床診断のもと皮膚生検が施行され、凍結切片を用いた蛍光抗体直接法で陽性を示した 6 例の FFPE 切片を対象に 1 次抗体の反応時間を 1 時間、24 時間として蛍光抗体間接法と直接法を試み、顕微鏡デジタルカメラ下で観察した。
- C. 結果 : 血管壁における IgA 沈着陽性率は間接法 24 時間 : 100% (6/6), 直接法 24 時間 : 100% (6/6), 間接法 1 時間 : 66% (4/6), 直接法 1 時間 : 33% (2/6)であった。
- D. 考察 : 直接法 24 時間、間接法 1 時間で陽性と判定した症例でも間接法 24 時間と比較すると判定に困難を感じる症例が混在し、FFPE 切片に対する IgA 蛍光抗体法は 1 次抗体を 24 時間反応させ、間接法を施行するのが最適であると考えられた。しかし、間接法 24 時間で陽性と判断した症例においても、直接鏡検した場合には検出困難なほど微弱な陽性強度にとどまることがあり、撮影条件を調整しながら注意深く観察する必要がある。

### 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 主任教授
	神田祥一郎	東京大学・医学部 小児科 講師
	三浦健一郎	東京女子医科大学腎臓小児科 准教授
	服部元史	東京女子医科大学腎臓小児科 教授
	小林 徹	国立成育医療研究センター・臨床研究センター・データサイエンス部門 部門長
	鮎澤 衛	日本大学医学部小児科 准教授
	尾内善広	千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学 教授

A. 研究目的：小児領域における難治性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、川崎病、ANCA 関連血管炎）研究を横断的に推し進める。

B. 研究方法：【小児血管炎研究】小児血管炎疾患についての合同シンポジウムを開催する。【高安動脈炎， TAK】大型血管炎臨床分科会活動の一環として、1) TAK 女性患者と妊娠・出産の実態調査を継続して進め、2) 小児 TAK のトシリズマブ使用実態を把握する。【結節性多発動脈炎， PAN】小児 PAN の実態調査を行う。【川崎病， KD】1) KD と新型コロナウイルス感染症流行下での KD の発生状況、COVID-19 関連多系統炎症性症候群 (MIS-C) と KD との関連について国内外で情報交換を図る。2) KD 既往患者、家族を対象とした公開講座を開催する。【ANCA 関連血管炎， AAV】1) 小児血管炎、MPA/GPA WG に参加し活動を行う。2) 小児 AAV における啓蒙活動を行う。

C. 結果：【小児血管炎研究】2021 年 11 月第 41 回日本川崎病学会学術集会（鮎澤衛会長）にて難治性血管炎班・日本川崎病学会との合同企画「小児の血管炎：日常診療から難治例まで」を開催し、針谷正祥班長はじめ班員が座長・発表を行った。

【TAK】1) TAK 女性患者と妊娠・出産の実態調査：大型血管炎コホート研究対象施設を中心に登録を行っているが、2022. 1. 8 集計の結果では、前回 2021. 6. 14 集計時と比較し、倫理委員会承認 19 施設からの登録 51 症例 (+1 症例)、69 妊娠 (+3 妊娠) と対象症例が増加した。69 妊娠のうち 66 妊娠 (95. 7%) で生産児が得られた。出産に至った 51 例 66 妊娠 (病型分類：I 型 11 例， IIa 型 16 例， IIb 型 12 例， IV 型 1 例， V 型 9 例) において、診断年齢 22 才 (13-37 才、診断年 1965-2017)、出産年齢 31 才 (出産年 1969-2021)、罹病期間 9 年 (いずれも中央値) で計画妊娠は 34 例 (51. 5%、人工授精・排卵誘発による妊娠 4 例を含む) であった。妊娠前治療として、プレドニゾロン (PSL) 51 妊娠 (77. 3%、投与量中央値 7. 5 mg (4-30 mg) / 日)、免疫抑制薬 18 妊娠 (27. 3%、AZA (8)、TAC (7)、MTX (4)、CyA (1)、コルヒチン (1))、生物学的製剤 12 妊娠 (18. 1%、IFX (6)、TCZ (5)、ADA (1))、降圧薬 5 妊娠 (7. 6%) が投与されていた。外科的治療は、6 例 7 妊娠に施行されていた (大動脈基部置換術 (2)、鎖骨下動脈拡張術 (1)、鎖骨下動脈バイパス術 (1)、鎖骨下動脈ステント (1))。妊娠経過中は PSL 48 妊娠 (72. 7%、投与量中央値 8 mg (4-30 mg) / 日、13 妊娠で増量、1 妊娠で減量)、免疫抑制薬 13 妊娠 (19. 7%、9 妊娠で中止。AZA (5)、TAC (6)、CyA (1))、生物学的製剤 9 妊娠 (13. 6%、4 妊娠で中止、1 妊娠で新規導入、IFX (4)、TCZ (4)、ADA (1)) が投与されていた。妊娠経過中の合併症は 20 妊娠 (30. 3%) に認め、高血圧が最多であった。原疾患やその治療に関連するものとして 2 妊娠で重症感染症、1 妊娠で循環血漿量増加による動脈瘤拡大 (出産後大動脈弓部置換術実施) が併発した。原疾患の再燃は 妊娠経過中に 4 妊娠 (6. 1%)、出産後に 8 妊娠 (12. 1%) に認められた。1 妊娠で鎖骨下動脈拡張術後の再狭窄を来した。出生児は 13/66 児 (19. 7%) が早

産で、17/59 児(28.8%)が低出生体重児であったが、1 例を除き出生体重 2,000g 以上で出生後の重篤な異常はなく、確認できた 52 児のうち、43 児(82.7%)が完全または混合で母乳栄養が可能であった。2) 小児 TAK のトシリズマブ使用実態把握：小児 TAK に対するトシリズマブ使用症例集を作成し、2022 年度に出版予定である。

【PAN】 PAN WG において、小児 PAN の実態把握、啓発活動を行った。

【KD】 1) 関連 7 学会、AMED 班と共同で本班から小児慢性特定疾患「川崎病性冠動脈瘤」から成人期医療支援への移行を目指す「川崎病性巨大冠動脈瘤」を指定難病追加申請した。2) 新型コロナウイルス感染症流行下での KD 発生状況調査を行い、迅速に学会 HP に結果を報告し各方面に有用な情報提供を行った。さらに 2019～2020 年における KD 全国調査において、KD の発症数が 2020 年 5 月頃から明らかに減少し、2020 年は 2019 年の約 65%にとどまっていたことが判明した。3) これまで本邦で発生のなかった MIS-C が 2021 年に入り報告されるようになった。2021 年 2 月 28 日に同意が得られた施設から 5 例の疑い例の症例提示を行い、小児科学会、集中治療学会、米国の専門家との緊急 Zoom ミーティングを行った。その後も症例集積に努めた結果、全国で散発している様子だが確定診断できる症例は 2021 年度末までに 10 例前後であり、日本での発症が欧米に比べ非常に少ないことが明らかになってきている。悉皆性と日本の症例の臨床的な総括を期して 2022 年 1～2 月に全国調査を計画中である。④厚労省 COVID-19 診療の手引きへの執筆を、日本小児科学会の感染症委員会と協力して継続している。⑤2021 年 10 月 29～31 日に第 13 回国際川崎病シンポジウム(会長鮎澤衛、中村好一)が Web 開催された。25 か国から 312 名が参加登録し、282 演題の発表、討論が行われた。さらに、患者会の国際ミーティングを企画し、日・米・カナダ・豪の 4 か国から患者会活動についてプレゼンテーションが行われた。⑥2021 年 11 月 21 日に、第 41 回日本川崎病学会総会学術集会(会頭鮎澤衛)のサテライトプログラムとして市民公開講座を Web 開催し、KD と COVID-19 の関係および KD 患者に対するコロナウイルスワクチン接種について、患者及びその家族に向けて講演を行った。

【AAV】 1) 小児血管炎、MPA/GPA WG に参加し、診療ガイドライン(手引き)の作成・修正、臨床調査個人票・重症度分類の改訂を行った。2) 啓発活動：(1)第 56 回日本小児腎臓病学会学術集会においてワークショップを企画し、開催した(「ANCA 関連腎炎の最新の知見」)。「ANCA 関連腎炎の疫学-学校検尿の意義」「ANCA 関連腎炎の最新の病因・病態」「ANCA 関連腎炎の診断と治療 update」「ANCA 関連腎炎における腎移植」の 4 つのタイトルで発表を行った。ワークショップはハイブリッド形式で開催され、服部は座長、三浦・神田は演者として参加した。(2)第 41 回日本川崎病学会学術集会で開催された血管炎シンポジウムに神田が演者として参加した。3) 2014 年以降の指定難病・小児慢性特定疾病における MPA、GPA、EGPA のデータを申請した。データを拝受次第、解析予定である。

D. 考察：小児血管炎研究における活動は順調に進んでいる。

E. 結論：今年度も臨床分科会内で研究を継続すると共に、小児血管炎研究体制として情報共有を行った。

#### 4-4. 大型血管炎臨床分科会の活動報告および活動計画

分科会長	中岡 良和 (国立循環器病研究センター血管生理学部 部長)
研究分担者	石井 智徳 (東北大学病院臨床研究推進センター臨床研究実施部門 特任教授) 内田 治仁 (岡山大学学術研究院医歯薬学域 CKD・CVD 地域連携包括医療学 教授) 杉原 毅彦 (聖マリアンナ医科大学医学部 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 准教授) 新納 宏昭 (九州大学大学院医学研究院医学教育学 教授) 前嶋 康浩 (東京医科歯科大学医学部附属病院循環器内科学 准教授) 吉藤 元 (京都大学大学院医学系研究科内科学講座臨床免疫学 講師) 渡部 芳子 (川崎医科大学生理学 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 講師) 伊藤 秀一 (兼務:横浜市立大学 発生成育小児医療学 主任教授) 岩田 直美 (兼務:あいち小児保健医療総合センター 免疫アレルギーセンター 副センター長) 根田 直子 (東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学講座 助教) 重松 邦広 (国際医療福祉大学三田病院血管外科 教授) 清水 優樹 (名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学 助教) 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) 橋本 拓弥 (埼玉医科大学総合医療センター・血管外科 准教授) 宮前多佳子 (兼務:東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター小児リウマチ科 准教授) 真鍋 侑資 (国立循環器病研究センター血管生理学部 リサーチフェロー) 岩橋 徹 (東京医科大学・心臓血管外科 講師) 梅澤 夏佳 (東京医科歯科大学医学部膠原病・リウマチ内科 助教)

##### A. 研究目的

大型血管炎に属する高安動脈炎(TAK)や巨細胞性動脈炎(GCA)、そしてバージャー病は何れも希少疾患であり、診断・治療法は未だ十分に確立されているとは言えない。本研究の目的は、①TAK, GCA, バージャー病に関する様々な疫学調査研究などを通じて、わが国でのこれらの疾患の臨床像及びその診療と治療の現状を明らかにすること、②診療ガイドライン (CPG) 改訂などに必要な診療情報の基盤を構築することを通じて、患者 QOL の向上に資することである。

## B. 研究方法

①TAK,GCA,バージャー病の CPG の改訂の準備を進めるとともに、TAK,GCA,バージャー病の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂に向けた準備・検討を進める。

②平成 27 年度から実施中の大型血管炎を対象とするレジストリー研究（大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究）のデータ収集と解析を継続して、論文化を進める。後ろ向き研究では 2007-2014 年に高安動脈炎あるいは巨細胞性動脈炎と診断され、新たにステロイド療法を開始した患者、あるいは 0.5mg/kg 以上を開始した再発例、生物学的製剤を開始した再発例を対象とし、GCA 145 名と TAK 166 名の臨床情報を収集した。TAK 患者はデータクリーンアップ後の 129 名を、後ろ向きに治療開始から 3 年間の症例情報を集積して解析した。

③臨床個人調査票を用いた疫学研究では、2013 年度の TAK 個人調査票データ（2,013 人分）を患者の合併症と社会状況について罹患期間または男女別で解析して、2013 年度のバージャー病個人調査票データ（3,220 人分）を横断的な患者構成と病状について解析した。

④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究を今年度開始する。後ろ向きに TAK,GCA 患者での心臓血管手術、又は血管内治療を受けた患者の手術前後の管理状況、内科治療の状況と予後を調査する。

⑤全国医療機関を対象として、2017 年度に TAK または GCA と診断されている患者を、カルテ情報など既存資料に基づき調査する。選定した医療機関での一次調査(患者数)を経て TAK と GCA の患者を登録し、その登録患者に対し二次調査(罹患期間, 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。

⑧「AMED 難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究」と連携して、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 法によって意見統一した。

⑨高安動脈炎の診療実態に関する疫学研究では、2013 年 1 月から 2019 年 9 月までのメディカル・データ・ビジョン社の DPC データおよびレセプトデータを用いて、治療内容や血管イベントの頻度を検討する。

### (倫理面への配慮)

本研究班で進める疫学調査研究は、疫学研究倫理指針に基づき、前向き研究に関しては外来受診時に患者説明書を用いて、文書と口頭で説明を行い、研究協力に関して同意書を文書にて取得する。また、後ろ向き研究に関しては、外来に研究に関するポスター掲示、または診療科(病院)の WEB に情報を掲示して、研究対象患者に研究実施を通知する。

## C. 研究結果

①TAK,GCA,バージャー病の CPG の改訂の準備を進めるとともに、TAK,GCA,バージャー病の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂に向けた準備：国内外の TAK,GCA のコホート研究、臨床試験の結果を踏



まえて、難病情報センターの通知の改訂と重症度分類の改訂を検討して提案した。バージャー病の診断基準ならびに重症度分類の修正希望について、関連学会に承認を依頼して、厚生労働省に提出した。また、診断基準の修正案は日本循環器学会/日本血管外科学会合同ガイドライン末梢動脈疾患ガイドライン（2021年改訂版）に掲載する予定である。

#### ②大型血管炎を対象とするレジストリー研究（大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究）

前向き研究：2019年3月31日に新規登録は終了となり、最終的に191例（TAK70例、GCA121例）が登録された。それぞれ担当医の診断に従って登録しており、ACR(1990年)の分類基準をGCAでは79%、TAKでは59%が満たした。現在3年間の追跡調査中であり、147例が最終Visitまで到達・調査票記載が終了している。14例が最終Visit未達、そのほかの症例は調査票収集中であり、順次解析を行う予定である。

後ろ向き研究：合計311例（TAK166例、GCA145例）が登録された。GCAについては、昨年度までに初発患者GCA139名を解析し、大動脈病変特に大動脈本幹の病変が治療反応性予測因子となることを論文報告して、さらに大動脈病変合併新規発症GCA68名を対象に2年間の治療成績を解析し、35名が治療反応性不良(24週まで寛解未達成あるいは寛解達成後再燃)で、2年間での治療反応不良の累積発現頻度は、大動脈本幹合併例では55%、大動脈本幹に病変のない鎖骨下動脈病変合併例は11%と治療反応性が異なることを示した。加えて、鎖骨下動脈病変、大動脈本幹病変を持たないケースでは88%が治療反応不良であることも明らかとなった。以上は2021年6月の欧州リウマチ学会で発表し、論文投稿中である。TAKについては、全国24施設において2007年4月1日から2014年4月30日までの期間に、新規発症あるいは再燃し新たに免疫抑制療法強化が必要であった185例を登録し、除外患者以外で発症年齢が明らかな新規発症TAK患者129例を解析対象とした解析結果を一昨年の班会議で提示した。現在、論文投稿準備中である（データ再検討で1名解析から除外して128名を対象とした最終解析となる）。

③臨床個人調査票解析：TAKでは罹病期間別が長くなるにつれて、脳・心・眼・腎合併症の頻度が増え、介護度が悪化することがわかった。男女別の解析では、女性の発症年齢が若く、女性でAR合併率が高く（ $p=0.032$ ）、男性で腎障害合併率が高く（ $p=0.021$ ）、女性で介護度が高い（ $p=0.006$ ）ことがわかった。女性患者の就職率は日本の一般女性より有意に低いが、男性患者の就職率は一般男性との差が見られなかった。バージャー病では横断的な患者構成の結果、年齢分布は60歳代が最多（罹患期間中央値20年）で患者の8%が喫煙継続中だった。更新患者では初診時と比べ諸症状は軽減していたが、肢趾の切断手術が17%で行われていた。切断の半数以上が発症から3年以内に行われていた。切断者の就労割合は、非切断者よりも低かった。若年患者でも糖尿病や高血圧などの合併症を有していた。

④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究：大型血管炎臨床分科会内のアンケート調査で調査項目を確定し、研究計画書とCRFを作製した。基幹施設の国立循環器病研究センター研究倫理審査委員会に申請して、2021年4月28日に承認された。その後、大型血管炎臨床分科会の分担者及び協力者の所属施設で倫理申請を進めて、現在6施設で承認されている。また、REDCapを用いた症例報告書の記入・報告システムの構築・立ち上げを完了して、2021年9月から本格的に運用を開始して、現在6施設で計16例の症例登録がなされている。今後、他の分科会所属で大型血管炎の診療をされる分担者・協力者に依頼させて頂き、

班全体の研究施設で倫理申請を進めて頂き、調査範囲を拡大していく予定である。

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：一次調査および二次調査を終了して、現在は論文投稿準備中である。18才未満発症の若年発症例の特徴については、18才以上の成人発症例と比較検討を行って、下記の内容を2021年9月のthe 27th Paediatric Rheumatology European Society (PReS)にて発表した。若年発症例は成人発症例に比べて男性の比率がやや高く(1:5.6 vs.1:7.3)、総頸動脈から内頸動脈、腹部下行大動脈、腎動脈、腹腔動脈、上腸間膜動脈の血管病変の割合が有意に高かった。急性期治療は、若年発症例の39.2%にメチルプレドニゾロンパルス療法が適用され、成人発症例における4.8%に比べて有意に高かった。免疫抑制剤や生物学的製剤も若年発症例では、それぞれ64.3%、40.0%と成人発症例に比較して高率に適用され、特にtocilizumabは若年発症例全体の31.7%、生物学的製剤が選択された若年発症例の79.4%で選択された。また、外科的手術は若年発症例の19.9%で実施され、合併症は若年発症例の57.8%に認め、大動脈弁閉鎖不全症36.9%、潰瘍性大腸炎7.5%、脳卒中5.6%、虚血性心疾患5.4%など、疾患関連の合併症が含まれた。若年発症例の93.7%が治療開始6カ月後に主治医による評価で寛解を達成し、その割合は成人発症の患者と同程度であったが、51.8%は寛解後の経過で再燃し、その割合は成人発症例の43.8%よりも有意に高かった。2021年10月17日の第30回小児リウマチ学会学術集会にて、0.3%の乳児発症例があったことを合わせて報告した。

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登録を行っているが、2022.1.8集計の結果では、前回2021.6.14集計時と比較し、倫理委員会承認19施設からの登録51症例(+1症例)、69妊娠(+3妊娠)と対象症例が増加した。69妊娠のうち66妊娠(95.7%)で生産児が得られた。出産に至った51例66妊娠(病型分類：I型11例,IIa型16例,IIb型12例,IV型1例、V型9例)において、診断年齢22才(13-37才、診断年1965-2017)、出産年齢31才(出産年1969-2021)、罹病期間9年(いずれも中央値)で計画妊娠は34例(51.5%,人工授精・排卵誘発による妊娠4例を含む)であった。妊娠前治療として、プレドニゾロン(PSL)51妊娠(77.3%、投与量中央値7.5mg(4-30mg)/日)、免疫抑制薬18妊娠(27.3%、AZA(8),TAC(7),MTX(4),CyA(1),コルヒチン(1))、生物学的製剤12妊娠(18.1%、IFX(6),TCZ(5),ADA(1))、降圧薬5妊娠(7.6%)が投与されていた。外科的治療は、6例7妊娠に施行されていた(大動脈基部置換術(2),鎖骨下動脈拡張術(1),鎖骨下動脈バイパス術(1),鎖骨下動脈ステント(1))。妊娠経過中はPSL48妊娠(72.7%、投与量中央値8mg(4-30mg)/日、13妊娠で増量、1妊娠で減量)、免疫抑制薬13妊娠(19.7%、9妊娠で中止。AZA(5),TAC(6),CyA(1))、生物学的製剤9妊娠(13.6%、4妊娠で中止、1妊娠で新規導入、IFX(4),TCZ(4),ADA(1))が投与されていた。妊娠経過中の合併症は20妊娠(30.3%)に認め、高血圧が最多であった。原疾患やその治療に関連するものとして2妊娠で重症感染症、1妊娠で循環血漿量増加による動脈瘤拡大(出産後大動脈弓部置換術実施)が併発した。原疾患の再燃は妊娠経過中に4妊娠(6.1%)、出産後に8妊娠(12.1%)に認められた。1妊娠で鎖骨下動脈拡張術後の再狭窄を来した。出生児は13/66児(19.7%)が早産で、17/59児(28.8%)が低出生体重児であったが、1例を除き出生体重2,000g以上で出生後の重篤な異常はなく、確認できた52児のうち、43児(82.7%)が完全または混合で母乳栄養が可能であった。

⑧大型血管炎の寛解基準と治療目標、治療目標達成に向けた治療戦略の策定：「AMED 難治性疾患実用化研

究事業難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究」との合同研究で、日常診療で評価可能な寛解基準と治療目標の設定、治療目標達成に向けた治療戦略を確立するため、Delphi 法での意見統一を 3 ラウンドと対面会議を 3 回行い、暫定案を作成した。さらに患者会の代表メンバー 3 名を加えて対面会議を行い、寛解基準、治療目標、治療戦略に関して意見交換の後に、患者も含めた専門家によるメンバーで Delphi 法による意見統一を行って最終案を決定して、論文投稿して受理された(Sugihara T, et al. *Mod Rheumatol*. 2021 Nov 27: roab081. doi: 10.1093/mr/roab081. Online ahead of print.)

⑨高安動脈炎の診療実態に関する疫学研究：確定病名として一度でも M314（大動脈炎症候群[高安病]）が付与され、M316（その他の巨細胞性動脈炎）が付与されておらず、かつ副腎皮質ステロイドが一度でも処方された症例において、年齢中央値は 49 歳[32, 65]、女性は 83.4%、メトトレキサートの使用は 21.7%、生物学的製剤の使用は 22%、何等かの TAK 関連外科手術の実施は 4.4%、救急受診の割合は 20.8%、一度でも入院歴を有した割合は 55.6%、何等かの血管イベントの頻度は 13.0/1,000 人年[9.8-16.8]であった。

#### 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)：後ろ向き研究から、巨細胞性動脈炎に対する副腎皮質ステロイド療法の有効性と安全性の実態が明らかとなり、頭蓋部のみでなく、頸部から下肢までの広範囲に血管炎が分布することが明らかになるとともに、血管炎の病変分布が治療反応性と関わる事が明らかとなった。一方、本研究は後ろ向き研究であることによるリミテーションがあり、今後の前向きコホート研究で、大動脈病変の画像上の進行も含めた評価が必要である。

③臨床個人調査票解析：TAK 個票解析で女性の就職率の低さが目立った理由は、i) AR などの合併症の影響、ii) 女性の方で TAK 発症時期が早いと就職前にダメージを受ける可能性、iii) 日本の文化的事情で専業主婦になりやすい可能性が考えられた。性差の特徴を考慮すると、女性患者では特に、初回治療におけるなるべく強力な免疫抑制併用治療が望ましいと考えられた。バージャー病個票解析では、患者が高齢化し、生命予後が悪くないこと、一方で禁煙が困難な患者があることが裏付けられた。また、罹患早期に肢趾の切断手術が行われ就労に影響している可能性も示唆された。

④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究：本研究によって、TAK および GCA 患者に対する観血的治療（血管内治療や外科的治療）での周術期管理の実態やその差異、遠隔期の手術成績についての現状を把握することから、術後成績や合併症の発生に関連する因子が明らかとなる事が期待される。

⑤全国医療機関での大型血管炎に関するアンケート調査：本アンケート調査を通して、TAK と GCA の患者数、その臨床的特徴の実態が明らかとなった。また、18 才未満発症の若年発症例と 18 才以上の成人発症例の比較検討から、若年発症例では生物学的製剤を含む積極的な免疫抑制療法にも関わらず、寛解達成後の再燃率が成人発症に比べて有意に高く、疾患活動性がより高いことが示唆された。

⑦小児高安動脈炎のトシリズマブ使用実態把握：小児高安動脈炎に対するトシリズマブ使用症例集を作成し、2022 年度に出版予定である。

⑧大型血管炎の寛解基準と治療目標、治療目標達成に向けた治療戦略の策定：本研究により、大型血管炎の治療目標と治療アルゴリズムの枠組みを作成した。今後は大型血管炎の前向きコホートあるいは難病ブラッ

トフォームに登録された大型血管炎症例を使用して、治療目標達成の状況、治療アルゴリズムがどの程度、実践できているのかを明らかにする。

⑨高安動脈炎の診療実態に関する疫学研究：本研究により、TAK 症例における治療内容などの診療実態および、血管イベントの頻度が示された。今後は年齢階層別の副腎皮質ステロイドの用量や生物学的製剤の継続率、入院理由なども検討する。

## 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の集積をすることが出来ている。今後も研究を継続して、わが国の大型血管炎とバージャー病の臨床像、診療・治療の実態を明らかにすることにより、患者 QOL の向上に貢献していく。

#### 4-5. 中・小型血管炎臨床分科会

中・小型血管炎分科会会長：要 伸也 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科学 教授

##### 研究分担者：

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  
駒形 嘉紀 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科学 教授  
佐田 憲映 高知大学医学部臨床疫学講座 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 診療局長  
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 特任講師  
坪井 直毅 藤田医科大学・医学部 教授  
廣村 桂樹 群馬大学・大学院医学系研究科 教授  
古田 俊介 千葉大学医学部附属病院 特任講師  
和田 隆志 金沢大学・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  
土屋 尚之 筑波大学・医学医療系 教授  
佐伯 圭吾 公立大学法人奈良県立医科大学・医学部 教授  
川上 民裕 東北医科薬科大学・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  
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 主任教授  
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 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 講師  
岸部 幹 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師  
白井俊明 筑波大学医学医療系腎臓内科学 病院講師  
川嶋聡子 杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科 助教  
川添麻衣 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 助教  
神田祥一郎 東京大学医学部小児科 講師  
神田 隆 山口大学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 リウマチ・腎臓内科 助教

中屋来哉	岩手県立中央病院腎臓・リウマチ科 科長
南郷栄秀	社会福祉法人聖母会聖母病院総合診療科 部長
難波大夫	名古屋市立大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学 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 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 腎・免疫・内分泌代謝内科学 研究准教授
水野正巳	岐阜大学医学部附属病院 第3内科 臨床講師
花見健太郎	産業医科大学医学部第1内科学講座 講師
宮前多佳子	東京女子医科大学医学部 准教授
宮脇義亜	岡山大学病院新医療研究開発センター 助教（特任）
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・膠原病センター長
山本伸也	京都大学医学部附属病院・腎臓内科学 特定病院助教
小川法良	浜松医科大学 第三内科 病院准教授
鈴木勝也	慶應義塾大学 医学部 リウマチ・膠原病内科 准教授
齋藤雅也	秋田大学医学部附属病院 血管腎臓膠原病内科学講座 助教
田中麻衣子	県立広島病院 部長
小寺雅也	JCHO中京病院 部長
秋山光浩	慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科 助教
石川秀樹	京都府立医科大学 創薬センター 特任教授
倉沢隆彦	埼玉医科大学 医学部 講師

## A. 研究目的：

難治性血管炎班で扱う指定難病9疾患のうち、中・小型血管炎にはANCA関連血管炎（AAV）の3疾患（顕微鏡的多発血管炎/MPA、多発血管炎性肉芽腫症/GPA、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/EGPA）のほか結節性多発動脈炎（PAN）、悪性関節リウマチ（MRA）が含まれる。本分科会の研究目的は、これらの対象疾患について、診療ガイドライン（CPG）等の作成・改訂と関連学会等の承認取得、既作成CPGのモニタリングと評価、重症度分類および厚労省診断基準の改訂、臨床調査個人票解析、臨床試験を、他分科会やAMED班とも協力して実施し、これらの研究を通じて、これらの各疾患の診療実態を解明し、診療水準の向上と普及啓発を図ることを目的とする。小児血管炎班とも連携し、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）も推進してゆく。

## 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。

- ⑧ 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、システム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。

- ⑨ 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WGを編成し、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。
- ⑩ 臨床調査個人票解析：各疾患について4つのWGで解析を行いつつ、引き続き検討を進める。
- ⑪ PANに関する初の全国疫学調査を実施し、罹患率や治療の実態を明らかにする。
- ⑫ RemIRIT 研究データベースの解析を進める。
- ⑬ 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る。
- ⑭ その他：血管炎症候群治療の手引き 2020（APS・EGPA・PAN・MRA）公開後の評価等を行う。

### C. 今年度上半期の研究結果と今後の計画：

ガイドライン作成と指定難病 WG メンバーを中心に、ANCA 関連血管炎ガイドライン改訂、および指定難病に関する研究、各指定難病情報の更新作業を進めている。

#### ③ ANCA 関連血管炎診療ガイドライン改訂：

統括委員会にて、改訂版も初版同様3班合同（難治性血管炎・難治性腎疾患・びまん性肺疾患の各班）で作成すること、2部構成（解説とCQ）とすることが決定し、以下のメンバーで作成を進めている。

（統括委員会） 要・針谷・長坂・佐田

（パネル委員会） 天野・川上・岸辺・土橋・南郷・坂東・廣村・村川・和田

（編集委員会） 針谷・要・長坂・佐田・石津

#### 1) CQ の作成

2020年のパネル委員会で提示した6つの新規CQとエビデンスが加わった4つの既存CQについて、システムティックレビュー（SR）チームがSRを実施した。その結果を踏まえ、各パネル委員がEvidence to Decision テーブルと推奨文素案を作成、2021年11月第1回、第2回パネル会議にて、CQごとに投票による推奨度の決定と推奨文案の討議を行った。パネル委員会には患者会より患者さん2名にも参加いただいた。今後は、2022年1月に第3回パネル会議を開催し、推奨文の詳細を検討予定である。

#### ○新規 CQ（6 個）

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？

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: AAV の寛解維持治療では、RTX の定期投与と末梢血 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？

#### ○エビデンスが加わった既存 CQ（4 個）

CQ1-3：寛解導入治療で GC と併用するのは、RTX と静注 CY はどちらが有用か？

CQ1-6：AAV の寛解導入治療では、GC+IVCY と GC+MMF のどちらが有用か？

CQ2-2: 重症の AAV の寛解導入療法では、CY または RTX+GC と CY または RTX+GC+血漿交換のどちらが有用か

CQ3-3 : AAV の寛解維持治療では、GC+AZA と GC+RTX のどちらが有用か？

-----  
-----

## 2) 解説の作成

編集委員会で解説部分の構成と執筆者を決定した。今後執筆を進めてゆく。

年度	月	会議	ガイドライン部分	テキスト部分
2021	6	合同班会議	SR 中間報告	
	8		第 3 回 SR 勉強会	
	9			執筆者決定・依頼 解説部分の検討開始
	10	SR 最終報告会	SR 終了・進捗報告	編集案修正・承認
	11	パネル会議	CQ 推奨討議	
	1	合同班会議		執筆依頼
2022	3	パネル会議	推奨最終案提出・修正	解説の最終案提出
	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	

以下の②～④については、4つのWGを中心に検討を進めている（○がチームリーダー）。

MPA/GPA : ○古田（リウ）、長坂（リウ）、原（腎）、岸部（耳鼻）、神田隆（神経）、神田祥（小児）

EGPA : ○天野（リウ）、駒形（リウ）、佐田（腎リ）、関谷（呼）、小林（神経）

PAN : ○南木（リウ）、川嶋（腎リ）、伊藤秀（小児）、川添（リウ）、小寺（皮膚）

MRA : ○土橋（リウ）、安倍（リウ）、川上（皮膚）、林（リウ）、坂東（呼吸）

### ④ 重症度分類・診断基準および難病ホームページの更新・修正 :

厚生労働省難病対策課および難病情報センターからの依頼にもとづき、各指定難病の診断基準の微修正と重症度分類の大幅な修正を行い、さらに研究進捗状況調査票の修正、難病ホームページ（医療従事者向け、一般向け）の更新案を作成し、それぞれ提出した。改訂基準・重症度分類に関しては関連学会から承認を得た。診断基準の大幅な修正については、EGPA の診断基準について検討を開始予定である。臨床個人調査票の改訂に向けての準備も検討中である。

### ⑤ 臨床調査個人票の解析 :

MRA に続いて、PAN、MPA/GPA の臨床調査個人病データを解析し、それぞれ論文発表を行った（Abe Y, et al. Mod Rheumatol 2021, Kawazoe M, et al. Mod Rheumatol 2021, Nagasaka K, et al. Mod Rheumatol 2021）。EGPA についてもデータを入手後に検討開始予定である。

### ⑥ PAN の全国疫学調査（南木先生） :

南木先生を中心に PAN に関する初の全国疫学調査を計画中である。PAN-WG に公衆衛生・疫学専門家を加えたメンバーによるスタートアップ会議を 2021 年 12 月 3 日開催し、調査票案、一次調査の対象施設などの議論を行った。実施方法が確定し次第、調査票を発送予定である。その後さらに二次調査を行い、PAN の人口統計学的特徴と疾患特性、治療の実態などを明らかにしてゆく

### ⑦ RemIRIT 研究データベース解析（長坂先生） :

取りまとめが終了し、発表予定である。

### ⑧ 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。



⑨ 「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、横断分科会とも協力し周知度のアンケート調査等を検討してゆく。

F. 考 察：研究の継続性ととも、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。引き続き各テーマについて、小児班、他の分科会、AMED 班、患者会や関連団体とも連携を取りつつ、研究計画にそった着実な目標達成を図ってゆく必要がある。

G. 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。

#### 4-5. (2) リツキシマブ使用 ANCA 関連血管炎患者前向きコホート研究 (RemIRIT)

研究分担者指名：長坂憲治<sup>1) 2)</sup>・佐田憲映<sup>3)</sup>・駒形嘉紀<sup>4)</sup>・馬嶋雅子<sup>5)</sup>・有村義宏<sup>6) 7)</sup>・針谷正祥<sup>8)</sup>

1) 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科	非常勤講師
2) 青梅市立総合病院リウマチ膠原病科	診療局長
3) 高知大学医学部臨床疫学講座	教授
4) 杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科	教授
5) 東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学	助教
6) 杏林大学医学部	客員教授
7) 吉祥寺あさひ病院	院長
8) 東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野	教授・基幹分野長

A. 背景：顕微鏡的多発血管炎(MPA) および多発血管炎性肉芽腫症(GPA)に対するリツキシマブ(RTX)の有効性が海外から報告され、本邦でも保険収載されている。しかし、本邦では MPA, GPA を対象とした RTX の治験は行われておらず、血管炎治療における RTX の情報が不足している。厚労省難治性血管炎に関する調査研究班および AMED 難治性血管炎のエビデンス構築のための戦略的研究班が中心となり、本邦における GPA と MPA に対する RTX の有効性および安全性の検討と治療成績の向上を目的として、本研究が開始された。

B. 研究目的：本邦の MPA、GPA に対する RTX の有効性・安全性を検討する。

C. 方法：研究班参加者の所属施設およびその関連施設において、RTX を使用する全ての GPA, MPA 患者を登録した。観察期間は 2 年間で、人口統計学的特性、症状、検査、治療、有効性・安全性に関するデータを収集した。治療方針への介入はなく治療内容は主治医が決定した。RTX 開始時のバーミンガム血管炎活動性スコア (BVAS) >0 を寛解導入治療、BVAS=0 を寛解維持治療とした。GPA、MPA に対する初回治療開始から 2 週間以内の RTX 投与を初回寛解導入、それ以外をその他の寛解導入、と定義した。主要アウトカムは寛解到達率とし、少なくとも 1 ヶ月以上の間隔をあけた 2 回の評価での BVAS=0 を寛解と定義した。今回は 6 か月までの期間について検討した。

D. 結果：2016 年 1 月から 2017 年 12 月末までの登録期間に、79 例(30GPA, 49MPA)が登録された。75 例が寛解導入治療、4 例が寛解維持治療であった。寛解導入治療の 75 例では、男性 31%, MPA61%, 年齢(中央値) 73 歳であり、BVAS に基づく臓器病変では、腎(64%), 呼吸器(48%)の頻度が高く、登録時の BVAS(中央値)は 12 であった。また、21 例(28%)に COPD、間質性肺炎など BVAS に含まれない呼吸器疾患の合併を認めた。登録時の血清クレアチニン (Cr) 濃度(中央値)は 1.05 mg/dL, プレドニゾロン(PSL)投与量(中央値) 30 mg/日, 13%がグルココルチコイドパルスを用いていた。6 か月までに 75 例中 53 例(71%)が寛解を達成し、2 例が 6 か月までに再燃した。6 か月における PSL 投与量(中央値)は 10 mg/日であった。重篤有害事象(SAE)が 24 例(37%)37 件、死亡が 9 例(12%)で認められ、いずれも寛解導入治療の症例であった。SAE のうち重篤感染症(SAI)が最多で 21 件であった。寛解導入治療において寛解達成に関連する因子は認められなかったが、寛解達成と比較すると寛解未達成では SAE, SAI, 死亡の割合が多かった。寛解導入治療例において SAI と関連する因子を検討すると、「75 歳以上」、「呼吸器疾患合併あり」がハザード比 3.49 (1.29-9.74), 3.53 (1.31-9.53)で抽出された。寛解維持治療で RTX が投与され

た 4 例は 6 か月間寛解を維持し，SAE および死亡はなかった。

E. 考察：日本全国の専門施設において MPA、GPA に対する RTX の寛解導入治療では、寛解達成割合が 70%、SAE が 100 人年あたり 114 件、SAI は 100 人年あたり 65 件で認められた。寛解未達成では SAE、SAI の割合が高く、「75 歳以上」、「呼吸器疾患合併あり」が SAI 発生と関連した。リスクを有する症例における SAI の低減策が寛解達成率の改善につながる可能性がある。

F. 結論：本邦の実臨床における，GPA と MPA に 対する RTX の 6 か月までの有効性と安全性が明らかとなった。MPA と GPA に対する RTX を用いた寛解導入治療において寛解達成率の改善には安全性の向上が必要と考えられ、リスク因子を複数有する患者への最適な治療法の検討と開発が必要である。

#### 4-5. (3) PAN 臨個票解析結果・全国疫学調査

南木敏宏

東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 教授

A. 研究目的：本邦における結節性多発動脈炎（PAN）患者の疫学、臨床的特徴、及び治療法を明らかにすることを本研究の目的とする。

B. 方 法：

PAN 臨個票解析：特定疾患治療研究事業において 2013 年度、2014 年度に新規に PAN として登録された患者 178 例の臨床調査個人票を電子ファイル化したデータを用いた。その中から、ANCA 陰性の 121 例を解析対象とし、全体像に加え、男女別、年齢別、臓器症状別、治療別の検討を行った。

全国疫学調査：2020 年度一年間に PAN 患者の診療に関わった全国医療機関を対象とし、上記期間中 PAN と診断されている入院または通院（新規・再来）患者について、厚生労働省研究班作成の「難病の患者数と臨床疫学把握のための全国疫学調査マニュアル」に基づき、対象診療科（膠原病科、神経内科、皮膚科、小児科）ごとに、医療機関を選択する。今後、一次調査票を送付し、診断基準を満たす患者数を返送して貰う。その後、二次調査票を送付し、各症例の臨床症状、治療などの情報収集し、本邦における PAN 患者数の検討、疫学的解析を行う。

C. 結 果：

PAN 臨個票解析：臨床調査個人票による調査の、患者内訳は男性 60 名、女性 61 名、平均年齢は  $52.9 \pm 21.0$  (mean $\pm$ SD) 歳であった。全身症状としては、発熱が 53.7% の症例に認められた。臓器症状としては、皮膚症状を 82.6%、筋肉・関節症状を 75.2%、精神神経症状を 50.4%、呼吸器症状を 24.0%、腎症状を 8.3% に認めた。運動神経障害を伴う多発性単神経炎は、男性患者の方が女性患者よりも高い比率を示した。65 歳以上の患者では 65 歳未満の患者と比較し、全身症状や呼吸器症状を多く有していた。また、HBs 抗原陽性例は 1.7% のみであった。81.0% の患者で生検が行われ、そのうち 72.4% に血管炎所見が認められた。血管造影検査施行率は 23.1% で、そのうち腹部大動脈分岐部の多発性小動脈瘤・壁不整・狭窄を認めた例は 21.4% であった。治療は全例でステロイドが用いられており、プレドニゾン換算最大投与量の平均は 32.5 mg/日であった。19.0% の患者にメチルプレドニゾンパルス療法が行われていた。免疫抑制剤の併用は 25.6% で、そのうち 1/3 はシクロホスファミドを投与されていた。メチルプレドニゾンパルス、シクロホスファミドは、運動神経障害を伴う多発単神経炎、呼吸器症状を認める症例などで多く使用されていた。

D. 考 察：これまでの日本の PAN の疫学研究は、顕微鏡的多発血管炎（MPA）が含まれているものであった。本研究は、MPA は含まれておらず、また ANCA 陽性例も除いたものであり、日本人 PAN 患者の疫学的特徴を解析できた。結果、性差はほとんど無い、B 型肝炎との関連性は低い事等を見出した。また臨床的な特徴、臨床症状と男女差や年齢との関連性なども解析し得た。治療は、ステロイドが基本であるが、臨床症状に応じて、ステロイドパルス療法、免疫抑制剤が使用されていた。

本邦の PAN 患者でも、臨床調査個人票を提出していない例も多数あると考えられる。今後、全国疫学調査により、患者数の把握、疫学的解析を進めていく。

E. 結 論：PAN は中高齢者に好発し、多彩な臨床症状を呈する。臨床所見と病理学的所見を合わせて診断されることが多く、臓器症状や重症度に応じて治療選択がなされている。

#### 4-6. JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J[22]】

研究分担者：

- 樋口 智昭 東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野リウマチ性疾患先進的集  
学医療寄附研究部門 特任講師
- 天野 宏一 埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 教授
- 土橋 浩章 香川大学医学部附属病院 膠原病・リウマチ内科 准教授
- 関谷 潔史 国立病院機構相模原病院アレルギー・呼吸器科 部長
- 長坂 憲治 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 非常勤講師  
青梅市立総合病院リウマチ膠原病科 診療局長
- 佐田 憲映 高知大学臨床疫学講座 特任教授
- 内田 治仁 岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科 CKD・CVD 地域連携包括医療学講座 教授
- 杉原 毅彦 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 准教授
- 中岡 良和 国立循環器病研究センター・血管生理学部 部長

A. 研究目的：血管炎レジストリ（JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J[22]】（UMIN 試験 ID: UMIN000039295）を構築して、血管炎疾患における患者の臨床データと生体試料を集積し、持続的・長期的な検討を行うことで、血管炎疾患の自然歴や予後因子を解明し、将来的に血管炎疾患の新しい治療法の開発や確立に貢献する。

B. 方法：対象疾患は顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎である。倫理審査については、中央倫理審査委員会を活用して手続きの簡素化を図るが、中央倫理審査体制に対応していない研究機関は、各施設の倫理審査を受けて承認を得る。被登録者の選択基準は、厚生労働省の診断基準で本研究の対象となる血管炎と新規に診断され、かつ文書で研究参加への同意が得られた患者とし、除外基準は、研究者等の判断により対象として不相当と判断された患者とする。難病プラットフォームを利用して開発した本研究用の Electric Data Capturing system (EDC) に、被検者の臨床データを登録する。被検者の検体試料については、各研究機関の研究者等が臨床検査会社に送付し、検査を依頼する。臨床検査会社は、検体試料を解析し、臨床検査データ、バイオレポジトリ用検体及びゲノム DNA 検体を、研究事務局に送付する。臨床データについては登録時、登録後 6 ヶ月、以降登録後 1 年毎に、10 年間収集する。生体試料については、バイオレポジトリ用検体は登録時と登録後 6 ヶ月、ゲノム DNA 検体は登録時に収集する。難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析（先行解析）との共同研究のため、ゲノム DNA 検体の一部は国立国際医療研究センターに提供する。

C. 結果：64 講座（施設）がレジストリに参加しており、そのうち 53 講座（施設）が中央倫理審査を活用した（予定を含む）。令和 3 年 12 月時点の登録患者は 124 例で、内訳は顕微鏡的多発血管炎 46 例、多発血管炎性肉芽腫症 14 例、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 21 例、高安動脈炎 16 例、巨細胞性動脈炎 27 例と順調に登録数が増えている。難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析（先行解析）との共同研究については、国立国際医療研究センターにゲノム DNA 48 検体を提供した。逐次、全ゲノムデータが提供される予定である。

D. 結論：血管炎レジストリの構築により、新規発症血管炎患者の臨床データおよび検体試料が継続的に収集され、難治性血管炎研究開発が飛躍的に進捗することが期待される。

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

東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野  
〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1  
TEL : 03-3353-8112 (内線 34325) FAX : 03-5269-9154  
E-mail : vas-mhlw.be@twmu.ac.jp