

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に

資する研究

令和 4 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

針 谷 正 祥

令和 5 年(2023 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 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）	8
III. 分担研究報告書	
1. 大型血管炎臨床分科会活動報告	13
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 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：	
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 講師
伊藤 秀一	横浜市立大学 医学部 小児科 教授
岩田 直美	あいち小児保健医療総合センター 免疫アレルギーセンター 副センター長
根田 直子	東京女子医科大学 医学部 助教
清水 優樹	名古屋大学 大学院医学系研究科 循環器内科学 助教
橋本 拓弥	埼玉医科大学 医学部 准教授
永渕 裕子	東京女子医科大学 医学部 准教授
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 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 助教
酒井 良子	明治薬科大学 薬学科 准教授
大西 康博	岡山大学 学術研究院医歯薬学域 助教
1-2. GCA 後ろ向きコホート研究と大型血管炎の寛解基準策定	21
杉原毅彦先生	聖マリアンナ医科大学 医学部 准教授

1-3.	大型血管炎レジストリー研究(後ろ向きおよび前向き)……………	30
	内田 治仁 岡山大学 学術研究院医歯薬学域 教授	
1-4.	個人調査票を用いた高安動脈炎に関する研究……………	34
	吉藤 元 京都大学 大学院医学研究科 講師	
1-5.	バージャー病臨個票解析に関する研究……………	39
	渡部芳子 川崎医科大学 医学部 講師	
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 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 神奈川工科大学 健康医療科学部 特任教授	
	板橋 美津世 東京都健康長寿医療センター 腎内科・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 助教	
	神田 祥一郎 東京大学 医学部 小児科 講師	
	神田 隆 山口大学 医学部 教授	
	遠山 直志 金沢大学附属病院 特任准教授	
	小林 徹 国立成育医療研究センター 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 奥井内科 循環器科 副院長	

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 研究准教授
本田 学	島根大学 医学部 助教
井上 永介	昭和大学 統括研究推進センター 教授
一瀬 邦弘	島根大学 医学部 膠原病リウマチ内科学 教授
遠藤 修一郎	滋賀県立総合病院 科長
遠藤 知美	田附興風会医学研究所 北野病院腎臓内科 副部長
加藤 将	北海道大学病院 講師
岸部 幹	旭川医科大学 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
坂本 晋	東邦大学 医学部 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	大学院研究科 医学部 腎臓内科学 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 医学部 准教授
中枝 武司	新潟大学大学院 医歯薬学総合研究科 講師
小林 正樹	公立昭和病院 脳神経外科 医長 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 助教
中沢 大悟	北海道大学病院 リウマチ・腎臓内科 助教
伊藤 秀一	横浜市立大学 医学部 小児科 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 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 特任助教
石川 秀樹	京都府立医科大学 創薬センター 特任教授
倉沢 毅彦	埼玉医科大学 医学部 講師

2-1.	PAN 全国疫学調査に関する研究	50
	南木敏宏 東邦大学 医学部 教授	
2-2.	指定難病の診断基準改訂の準備	55
	佐田憲映 高知大学 医学部 特任教授	
2-4	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) の解析	59
	長坂憲治 東京医科歯科大学 非常勤講師	
2-5	MPA・GPA 臨床調査個人票解析に関する研究	65
	長坂憲治 東京医科歯科大学 非常勤講師	
3.	臨床病理分科会活動報告	69
	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	
	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 東海国立大学機構 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 北海道腎病理センター 副理事長	
	鬼丸 満穂 九州大学 病理病態学 助教	
	倉田 美恵 愛媛大学 医学部 講師	
	中沢 大悟 北海道大学病院 リウマチ・腎臓内科 助教	
	武曾 恵理 財)田附興風会医学研究所北野病院 腎臓内科 客員研究員	
3-1.	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	76
	石津 明洋 北海道大学 大学院保健科学研究院 教授	
3-2.	巨細胞性動脈炎の大型血管病変に関する研究	82
	菅野祐幸 信州大学 学術研究院医学系 教授	
3-3.	AAV の上気道生検組織の病理学的特徴の解明	86
	宮崎 龍彦 東海国立大学機構 岐阜大学医学部附属病院 教授	
3-4.	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	94
	高橋 啓 東邦大学 医学部 教授	

4. 領域横断分科会活動報告…………… 95

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 教授

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

駒形 嘉紀 杏林大学 医学部 教授

杉山 斉 川崎医療短期大学 医療介護福祉学科 教授

坂東 政司 自治医科大学 医学部 教授

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 助教

黒川 真奈絵 聖マリアンナ医科大学大学院 大学院教授

小寺 雅也 JCHO 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 義重 岡山大学病院 新医療研究開発センター 助教

田巻 弘道 聖路加国際病院聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology center 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 病院助教

尾内 善広 千葉大学大学院 医学研究院 公衆衛生学 教授

4-1. 血管炎診療実態アンケート調査…………… 100

藤井 隆夫 和歌山県立医科大学 医学部 教授

4-2. 新規検査・治療に関する報告…………… 103

駒形嘉紀 杏林大学 医学部 教授

4-3. 国際共同研究に関する報告…………… 105

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

5. 小児血管炎活動報告…………… 109

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 医学部 小児科 教授

神田 祥一郎 東京大学 医学部 小児科 講師

三浦 健一郎 東京女子医科大学 医学部 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 部門長

鮎澤 衛 神奈川工科大学 健康医療科学部・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
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

5-1. 個別研究:小児高安動脈炎…………… 114

宮前多佳子 東京女子医科大学 医学部 准教授

5-2. 個別研究:小児高安動脈炎…………… 118

尾内善広 千葉大学大学院 医学研究院 公衆衛生学 教授

IV. 刊行物一覧…………… 124

V. プログラム・抄録

令和4年度 第1回班会議

令和4年度 第2回班会議

I. 令和4年度構成員名簿

難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班

区 分	氏 名	職 名	所 属 等
研究代表者	針谷 正祥	教授	東京女子医科大学・医学部
研究分担者	田村 直人	教授	順天堂大学・大学院医学研究科
	河野 肇	教授	帝京大学・医学部
	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	川崎医療短期大学・医療介護福祉学科
	坂東 政司	教授	自治医科大学・医学部
	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	東海国立大学機構 岐阜大学医学部附属病院
	中岡 良和	部長	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・ 研究所血管生理学部
	石井 智徳	特任教授	東北大学病院・臨床研究推進センター
	内田 治仁	教授	岡山大学・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	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	学長	金沢大学
	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・医学部
	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
	鮎澤 衛	特任教授	神奈川工科大学・健康医療科学部
	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	愛媛大学大学院・医学系研究科
	板橋 美津世	部長	東京都健康長寿医療センター・腎臓内科
	伊藤 秀一	教授	横浜市立大学・医学部・小児科
	岩田 直美	免疫・アレルギーセンター・副センター長	あいち小児保健医療総合センター
	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	北海道腎病理センター
	鬼丸 満穂	助教	九州大学・病理病態学
	臼井 俊明	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
	神田 祥一郎	講師	東京大学・医学部・小児科
	神田 隆	教授(特命)	山口大学・医学部
遠山 直志	特任准教授	金沢大学附属病院	

	倉田 美恵	講師	愛媛大学・医学部
	黒川 真奈絵	大学院教授	聖マリアンナ医科大学大学院
	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
	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	准教授	埼玉医科大学・医学部
	服部 元史	教授	東京女子医科大学 医学部
	林 太智	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
	松本 佳則	研究准教授	岡山大学学術研究院医歯薬学域
	本田 学	助教	島根大学・医学部
	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	教授	島根大学医学部・膠原病・リウマチ内科学

	永渕 裕子	講師	聖マリアンナ医科大学・医学部
	遠藤 修一郎	科長	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	講師	北海道大学病院
	岸部 幹	講師	旭川医科大学・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 義亜	助教	岡山大学病院・新医療研究開発センター
	坂本 晋	准教授	東邦大学・医学部
	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	リウマチ・膠原病 センター長	岡山済生会総合病院
	山本 伸也	助教	京都大学大学院研究科・医学部・腎臓内科学
	重松 邦広	教授	国際医療福祉大学・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	副院長	奥内科・循環器科
	田巻 弘道	医長	聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology center
	南郷 栄秀	部長	社会福祉法人聖母会聖母病院・総合診療科
	難波 大夫	准教授	名古屋市立大学・医学部
	武曾 恵理	客員研究員	財) 田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科
	中枝 武司	講師	新潟大学大学院医歯学総合研究科
	岩橋 徹	講師	東京医科大学・心臓血管外科学分野
	小林 正樹	医長 助教	公立昭和病院 脳神経内科 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
	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
	秋山 光浩	特任助教	慶應義塾大学・医学部 (信濃町)
	木田 節	病院助教	京都府立医科大学・大学院医学研究科

	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
	酒井 良子	准教授	明治薬科大学・薬学科
	大西 康博	助教	岡山大学・学術研究院医歯薬学域

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 教授
- 研究分担者： 猪原登志子 京都府立医科大学 附属病院臨床研究推進センター 講師
(伊藤登志子)
- 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 川崎医療短期大学 医療介護福祉学科 教授
- 研究分担者： 坂東 政司 自治医科大学 医学部 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 東海国立大学機構 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 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 学長
- 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 医学部 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、血管炎疾患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実施した。大型血管炎臨床分科会では指定難病の通知修正、診断基準・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、高安動脈炎・巨細胞性動脈炎の全国疫学調査、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策定、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・刊行、指定難病の通知の修正、診断基準・重症度分類改訂、結節性多発動脈炎の全国疫学調査、RemIRIT 研究データベースの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た。

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。

4分科会を設置し、班会議を令和4年6月24日、令和4年1月28日に、オンラインで開催し研究の進捗状況を確認した。RADDAR-J[22]には研究分担者・協力者の施設が参加した。（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

1) 領域横断分科会：オンライン市民公開講座の追加の6コンテンツを作製し当研究班ウェブサイトから視聴可能とした。診療実態に関するアンケート調査を、顕微鏡的多発血管炎・多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎・巨細胞性動脈炎についてそれぞれ実施し、結果を論文化した。妊娠した血管炎患者の国際レジストリである Vasculitis Pregnancy Registry (V-PREG) 研究に参加し、患者会と協力のもとで患者向けハンドアウトの日本語版を作成した。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ウェブサイトに掲載した。ANCA 関連血管炎診療ガイドライン作成のシステムティックレビュー(SR)結果を論文化した。

2) 臨床病理分科会：今年度は5件の依頼症例に対し血管炎病理診断コンサルテーションを実施した。巨細胞性動脈炎の大動脈炎病変の特徴(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、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)、ANCA 関連血管炎の上気道生検組織の特徴(筋性動・静脈炎、筋性動・静脈の閉塞)、結節性多発動脈炎(PAN)と皮膚動脈炎(CA)の病理組織の人工知能による鑑別(人工知能はPANとCAの画像を83.5%の確度で鑑別可能)、FFPE切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出方法の最適化、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、論文化した。

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提案した。高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、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。バージャー病の診断基準の修正案を日本循環器学会/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。大型血管炎の前向き研究には191例が、後ろ向き研究には311例が登録され、本邦の巨細胞性動脈炎の臨床的特徴・治療反応性論文報告した。2022年米国リウマチ学会・欧州リウマチ会議 GCA 分類基準を日本人コホートに適用した際の感度は82.0%、特異度は96.9%であった。高安動脈炎(投稿中)、バージャー病(論文化)の臨床調査個人票を解析した。大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究では高安動脈炎68例、巨細胞性動脈炎4例が登録された。大型血管炎の全国疫学調査結果を論文化した。高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査を実施し、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(投稿準備中)。

「AMED 難治性疾患実用化研究事業難治性血管炎診療のCQ解決のための多層的研究」班との共同研究として、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論文発表した。「小児発症高安動脈炎の子どもと親のためのガイドブック」をウェブ出版し、当研究班ウェブサイトからダウンロード可能とした。「小児リウマチ疾患トシリズマブ治療の理論と実際」(メディカルレビュー社・監修伊藤秀一/森雅亮)を2023年3月27日刊行した。

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令和5年4月に「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン2023」を発刊した(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の合同編集)。中・小型血管炎5疾患の指定難病の通知および臨床調査個人票の改定案を厚生労働省に提出した。結節性多発動脈炎の全国疫学調査で患者数は2200人と推計され、男女比は1:1.4、診断時の平均年齢は51.8歳であった。RemIRIT 研究データベースを解析し、リツキシマブによる顕微鏡的多発血管炎・多発血管炎性肉芽腫症の寛解導入率71%、重症感染症の関連因子を論文報告した。2022年米国リウマチ学会・欧州リウマチ会議 ANCA 関連血管炎分類基準と厚生労働省診断基準を比較し、論文化した。ANCA 関連血管炎のゲノム解析を進め、

疾患フェノタイプと関連するバリエーションが同定された（論文化）。小児慢性特定疾患「川崎病性冠動脈瘤」から継続した「川崎病性巨大冠動脈瘤」を本班が代表申請組織となり関連7学会と共に指定難病疾病追加申請を行ったが、承認されなかった。

5) RADDAR-J [22]：高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、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の5疾患について、難病プラットフォームを用いた【RADDAR-J [22]】を令和2年度から開始し、206例が登録された。今後、各分科会で解析を行う。難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析」班で ANCA 関連血管炎の全ゲノム解析を48例実施した。

6) 医師主導治験（AMED 班との共同研究）：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（研究開発代表者 針谷正祥）と協力して、医師主導治験を実施した。目標症例数48例のうち39例を登録し、治験継続中である。

D. 考察

3年度目の研究活動も COVID-19 の影響を大きく受け、主にオンラインでの会議を主体に、個々の分科会中心の活動となった。それにもかかわらず、臨床個人調査票の解析研究、全国疫学研究、各種レジストリ研究では、過去2年度の成果をまとめる形での論文発表を数多く行うことができた。

難病プラットフォームを用いた RADDAR-J [22] では大型血管炎・中型血管炎5疾患を集積してきたが、来年度以降はこれらの臨床情報の解析、収集した試料を用いた二次研究が開始されることが期待される。

E. 結論

本研究課題の実施を通して、難治性血管炎疾患の医療水準および患者の QOL の更なる向上に寄与することができた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・針谷正祥、成田一衛、須田隆文. ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2023. 診断と治療社. 東京.

・Konda N, Sakai R, Saeki K, Matsubara Y, Nakamura Y, Miyamae T, Nakaoka Y, Harigai M. Nationwide clinical and epidemiological study of large-vessel vasculitis in Japan in 2017. *Mod Rheumatol.* 2023; road019.

・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. Association between the patterns of large-vessel lesions and treatment outcomes in patients with large-vessel giant cell arteritis. *Mod Rheumatol.* 2022; roac122.

・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.* 2022; 32(5), 930-937

・Sada KE, Kaname S, Higuchi T, Furuta S, Nagasaka K, Nanki T, Tsuboi N, Amano K, Dobashi H, Hiromura K, Bando M, Wada T, Arimura Y, Makino H, Harigai M. Validation of new ACR/EULAR 2022 classification criteria for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Mod Rheumatol.* 2023 Jan 27; road017. doi: 10.1093/mr/road017.

・Nagasaka K, Amano K, Dobashi H, Nagafuchi H,

Sada KE, Komagata Y, Yamamura M, Kato M, Endo T, Nakaya I, Takeuchi T, Murakawa Y, Sugihara T, Saito M, Hayashi T, Furuta S, Tamura N, Karasawa K, Banno S, Endo S, Majima M, Kaname S, Arimura Y, Harigai M. Nation-wide Cohort Study of Remission Induction Therapy using Rituximab in Japanese patients with ANCA-Associated Vasculitis: effectiveness and safety in the first six months. *Mod Rheumatol*. 2022 Dec 8:roac150. doi: 10.1093/mr/roac150. Online ahead of print.

• Miyawaki Y, Fujii T, Anan K, Koder M, Kikuchi M, Sada KE, Nagasaka K, Bando M, Sugiyama H, Kaname S, Harigai M, Tamura N. Concordance between practice and published evidence in the management of ANCA-associated vasculitis in Japan: a cross-sectional web-questionnaire survey. *Mod Rheumatol*. 2022 Oct 1:roac118. doi: 10.1093/mr/roac118. Online ahead of print.

• Watanabe R, Oshima M, Nishioka N, Sada KE, Nagasaka K, Akiyama M, Ando T, Higuchi T, Inoue Y, Kida T, Mutoh T, Nakabayashi A, Onishi A, Sakai R, Waki D, Yamada Y, Yajima N, Tamura N, Kaname S, Harigai M. Systematic review and meta-analysis for 2023 clinical practice guidelines of the Japan research committee of the ministry of health, labour, and welfare for intractable vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol*. 2022 Sep 16:roac114. doi: 10.1093/mr/roac114. Online ahead of print.

• 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* 2022;32: 915-922.

• 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;32(3):598-605.

• Ishizu A, Kawakami T, Kanno H, Takahashi K, Miyazaki T, Ikeda E, Oharaseki T, Ogawa Y, Onimaru M, Kurata M, Nakazawa D, Muso E, Harigai M. Expert Perspectives on Pathological Findings in Vasculitis. *Mod Rheumatol* 33(1): 1-11, 2023.

• Kawasaki A, Sada KE, Kusumawati PA, Hirano F, Kobayashi S, Nagasaka K, Sugihara T, Ono N, Fujimoto T, Kusaoi M, Tamura N, Kusanagi Y, Itoh K, Sumida T, Yamagata K, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N. Association of HLA-class II alleles with risk of relapse in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis in the Japanese population. *Front Immunol*, 2023; doi: 10.3389/fimmu.2023.1119064.

2. 学会発表

各分科会長の年次報告書を参照

H. 知的財産権の出願・登録

該当なし

Ⅲ. 分担研究報告

【大型血管炎臨床分科会】

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

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 4 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／病院 副
院長
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 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 大学院医学系研究科 講師
伊藤 秀一 横浜市立大学 医学部 小児科 教授
岩田 直美 あいち小児保健医療総合センター 免疫アレルギーセンター 副センター長
根田 直子 東京女子医科大学 医学部 助教
清水 優樹 名古屋大学 大学院医学系研究科 循環器内科学 助教
橋本 拓弥 埼玉医科大学 医学部 准教授
永渕 裕子 聖マリアンナ医科大学 医学部 講師
宮前 多佳子 東京女子医科大学 医学部 准教授
重松 邦広 国際医療福祉大学 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 助教
酒井 良子 明治薬科大学 薬学科 准教授
大西 康博 岡山大学 学術研究院歯薬学域 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。本研究活動で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して、大型血管炎の医療水準と患者 QOL 向上に貢献する。

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、診断・治療法は未だ十分確立されていない。本研究は、①TAK, GCA, バージャー病に関する様々な疫学調査研究などを通じて、わが国でのこれらの疾患の臨床像及びその診療と治療の現状を明らかにすること、②診療ガイドライン (CPG) 改訂などに必要な診療情報の基盤を構築することを通じて、患者 QOL の向上に資することを目的とする。

B. 研究方法

- ①TAK, GCA, バージャー病の CPG、診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂の準備を進める。
- ②平成 27 年度から実施中の大型血管炎を対象とするレジストリー研究 (大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究) のデータ収集と解析を継続して、論文化をする。後ろ向き研究では 2007-2014 年に高安動脈炎あるいは巨細胞性動脈炎と診断され、新たにステロイド療法を開始した患者、あるいは 0.5mg/kg 以上を開始した再発例、生物学的製剤を開始した再発例を対象とし、GCA 145 名と TAK 166 名の臨床情報を収集して、GCA と TAK における治療の実態を検討した。
- ③臨床個人調査票を用いた疫学研究では、2013 年度の TAK の個人調査票 (新規登録患者 211 人、継続登録患者 2584 人、データ・クリーニング後の総数 2013 人)、及び 2013 年度のバージャー病登録患者 3,220 人を解析した。
- ④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究の倫理委員会での承認を基幹施設 (国立循環器病研究センター) で得て、大型血管炎臨床分科会の分担者、協力者の施設で倫理申請を進めて、並行し

て REDCap での CRF 登録システムの構築をした。その上で後ろ向きに TAK と GCA で心臓血管手術を受けた患者の手術前後の管理、内科治療の状況・予後に関する調査を進めている。

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

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

⑦「AMED 難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究」と連携して、TAK と GCA の日常診療で評価可能な寛解基準と治療目標の設定、治療目標達成に向けた治療戦略に関するエキスパートオピニオンを、Delphi 法で意見統一して策定した。

⑧高安動脈炎および巨細胞性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を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究班で進める疫学調査研究は、疫学研究倫理指針に基づき、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って、研究協力に関して同意書を文書で取得した。また、後ろ向き研究に関しては、外来で研究に関するポスター掲示又は診療科 (病院) website 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

①TAK, GCA, バージャー病のCPG、診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂に向けた準備：国内外のTAK, GCAのコホート研究、臨床試験の結果を踏まえて、難病情報センターの通知の改訂と重症度分類の改訂を検討して提案した。TAK, GCA, バージャー病の診断基準ならびに重症度分類の修正希望を関連学会に承認を依頼して厚生労働省へ提出した。また、バージャー病の診断基準の修正案については、日本循環器学会/日本血管外科学会合同ガイドライン末梢動脈疾患ガイドライン（2021年改訂版）に掲載した。また、GCAの診断基準の妥当性、改訂の必要性に関する検討も進めている。

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

前向き研究：新規登録は2019年3月31日に終了となり、最終的に191例（TAK70例、GCA121例）が登録された。現在3年間の追跡調査を進めている。また、CRF情報をREDCapにて入力出来るシステムを構築した。

後ろ向き研究：合計311例（TAK166例、GCA145例）が登録された。GCAでは昨年度までに初発患者GCA139名を解析し、大動脈病変特に大動脈本幹の病変が治療反応性予測因子となることを論文報告した（Sugihara et al. *Arthritis Res Ther.* 2020 Apr 7;22(1):72）。更に大動脈病変合併新規発症GCA68名を対象に2年間の治療成績を解析し、35名が治療反応性不良（24週まで寛解未達成あるいは寛解達成後再燃）で、2年間での治療反応不良の累積発現頻度は、大動脈本幹合併例では55%、大動脈本幹に病変のない鎖骨下動脈病変合併例は11%と治療反応性が異なることを示した。また鎖骨下動脈病変、大動脈本幹病変を持たない症例では88%が治療反応不良であることも明らかにして論文報告した（Sugihara et al. *Mod Rheumatol.* 2022 Oct 11:roac122）。TAKでは新規発症あるいは再燃し新たに免疫抑制療法強化が必要であった185例を登録し、除外患者以外で発症年齢が明らかな新規発症TAK患者128例を解析対象

として解析を進めて、現在論文投稿準備中である。本邦のGCAの厚労省診断基準は1990年の分類基準に採用しており、改訂の必要性を検討するため、本コホートにより2022年分類基準の妥当性を検討したところ、その項目はTAKよりGCAで高頻度に認め、感度82.0%、特異度96.9%と良好であった。特にLV-GCAと側頭動脈病変を有さないGCAの感度は、それぞれ、1990年分類基準で58.9%、9.7%から新分類基準では69.9%、41.9%と明らかに改善していた。

③臨床個人調査票解析：TAKでは罹病期間別が長くなるにつれて、脳・心・眼・腎合併症の頻度が増え、介護度が悪化することが分かった。男女別の解析から、女性の発症年齢が若く、女性でAR合併率が高く（ $p=0.032$ ）、男性で腎障害合併率が高いこと（ $p=0.021$ ）が分かった。女性で介護度が高かった（ $p=0.006$ ）が、コホートにおいて女性患者の方で罹病期間が長いことによると考えられた（現在論文投稿中）。

バージャー病では以前の診断基準で新規登録された患者について2013-2014年度の臨個票（新規登録症例）の解析から、日本でのバージャー病の患者数と診断の実態を論文報告した（Watanabe et al.

Circ J. 2020;84(10):1786-1796）。さらにバージャー病の解析を進めて、横断的な患者構成の結果、年齢分布は60歳代が最多（罹患期間中央値20年）で患者の8%が喫煙継続中だった。更新患者では初診時と比べ諸症状は軽減していたが、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上記について、現在論文投稿中である。

④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究：大型血管炎臨床分科会内で調査項目を確定して、研究計画書とCRFを確定して基幹施設の国立循環器病研究センター研究倫理審査委員会に申請して2021年4月承認された。続いて当分科会・研究者施設でも倫理申請を進めて、11施設で承認されてい

る。また、REDCapを用いたCRF記入・報告システムの構築を完了して2021年9月から運用を始め、現在までにTAK68例、GCA4例が登録されている。

⑤全国医療機関での大型血管炎に関するアンケート調査：1次調査および2次調査のデータ解析から、TAK患者数は5320名、GCA患者数は3200名と推計された。TAKで18才未満発症の若年発症例の特徴については、18才以上の成人発症例と比較検討から、若年発症例では生物学的製剤を含む積極的な免疫抑制療法の施行がなされているにもかかわらず、寛解達成後の再燃率が成人発症例と比較して有意に高く、疾患活動性が高いことが示唆されて、上記の結果を論文報告した(Konda et al. *Mod Rheumatol* 2023 Feb 4:road019)。

⑥高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査：大型血管炎コホート研究対象施設を中心に19施設より51症例、69妊娠の登録を得た。69妊娠のうち66妊娠(95.7%)で生産児が得られた。出産に至った49例66妊娠の病型分類はIIa型が最も多いことが示された。同49例のTAKの診断年齢は22才、同66妊娠の出産年齢は31才(出産年1969-2021、罹病期間9年(いずれも中央値)であった。本解析結果について2022年6月の欧州リウマチ学会で発表して、現在は論文投稿準備中である。また、小児高安動脈炎のトシリズマブ使用実態をまとめて、「小児リウマチ疾患トシリズマブ治療の理論と実際」(メディカルレビュー社・監修 伊藤秀一/森雅亮)として2023年3月27日刊行した。

⑦大型血管炎の寛解基準と治療目標、治療目標達成に向けた治療戦略の策定：「AMED難治性疾患実用化研究事業難治性血管炎診療のCQ解決のための多層的研究」班との共同研究として、日常診療で評価可能な寛解基準と治療目標の設定、治療目標達成に向けた治療戦略を確立するため、Delphi法での意見統一を3ラウンドと対面会議を3回行って案を作成した。患者会の代表メンバー3名を加えて対面会議を行い、寛解基準、治療目標、治療戦略に関して意見交換して、その後、患者も含めた専門家によるメン

バーでDelphi法による意見統一して最終案を策定し、論文報告した(Sugihara T, et al. *Mod Rheumatol*. 2022 Aug 20;32(5):930-937. doi: 10.1093/mr/roab081.)。また、GCAの寛解基準、治療目標、治療戦略に関しても現在論文投稿中である。
⑧高安動脈炎および巨細胞性動脈炎の診療実態に関する疫学研究：治療内容、血管イベントの頻度を記述疫学的に調査して、論文投稿準備中である。

D. 考察

②大型血管炎を対象とするレジストリー研究(大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究)：後ろ向き研究から、巨細胞性動脈炎に対する副腎皮質ステロイド療法の有効性と安全性の実態が明らかとなり、頭蓋部のみでなく、頸部から下肢までの広範囲に血管炎が分布することが明らかになり、血管炎の病変分布が治療反応性に関わることも明らかとなった。一方、本研究は後ろ向き研究であることに伴うリミテーションがあり、前向きコホート研究の中で大動脈病変の画像上の進行も含めた評価を今後進めていく必要がある。

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

④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究：本研究によって、TAKおよびGCA患者に対する観血的治療(血管内治療や外科的治療)における周術期管理の実態やその差異、遠隔期の手術成績についての現状を把握することで、術後成績や合併症の発生に関連する因子の特定に繋がると期待される。

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：本調査を通して、TAKとGCAの患者数、

その臨床的特徴の実態が明らかとなった。また、若年発症例では生物学的製剤を含む積極的な免疫抑制療法にも関わらず、寛解達成後の再燃率が成人発症例に比べて高いことが示唆され、若年発症 TAK の治療方針の決定の際には十分に留意する必要があると考えられる。

⑦大型血管炎の寛解基準と治療目標、治療目標達成に向けた治療戦略の策定：今後は大型血管炎の前向きコホートあるいは難病プラットフォームに登録された大型血管炎症例を使用して、治療目標達成の状況、治療アルゴリズムがどの程度実践で使用されているかを検証する必要がある。

E. 結論

本研究班の活動で、大型血管炎、バージャー病の疫学調査研究を小児から成人まで広範囲・多角的に進めて、診療ガイドライン改定に有益なエビデンス集積を進められている。今後も、この様な研究を継続して、わが国の大型血管炎とバージャー病の臨床像、診療・治療の実態を明らかにして患者 QOL の向上に貢献していく。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表 (*corresponding author)

(英語論文)

- Manabe Y, Ishibashi T, Nakaoka Y* et al. Gut Dysbiosis Is Associated with Aortic Aneurysm Formation and Progression in Takayasu Arteritis. *Arthritis Res Ther.* 2023. 25(1); 46
- Konda N, Sakai R, Saeki K, Matsubara Y, Nakamura Y, Miyamae T, Nakaoka Y, Harigai M. Nationwide clinical and epidemiological study of large-vessel vasculitis in Japan in 2017. *Mod Rheumatol.* 2023; road019.
- Konagai N, Kamiya CA, Nakanishi A, Iwanaga N, Sawada M, Kakigano A, Kanagawa T, Eto S,

Nishida Y, Nakaoka Y, Yoshimatsu J. Safe use of tocilizumab in pregnant women with Takayasu arteritis: three case studies. *RMD Open.* 2023;9(1):e002996.

- Ishibashi T, Nakaoka Y*. Biomarkers for Takayasu arteritis: Which is the most promising? *Int J Cardiol.* 2023;371:418-419.
- 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. Association between the patterns of large-vessel lesions and treatment outcomes in patients with large-vessel giant cell arteritis. *Mod Rheumatol.* 2022;roac122.
- Harigai M, Miyamae T, Nakaoka Y et al. A Multicentre, Large-Scale, Observational Study of Tocilizumab in Patients with Takayasu Arteritis in Japan: The ACT-Bridge Study. *Mod Rheumatol.* 2022; roac099.
- 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.* 2022; 32(5), 930-937
- Nakaoka Y*, Yanagawa M, et al. Vascular imaging of patients with refractory Takayasu arteritis treated with tocilizumab: post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2022; 61(6): 2360-2368
- Ishii K, Ishii T et al. Development of severe

colitis in Takayasu arteritis treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol*. 2022 ;41(6): 1911-1918.

- Kanamori K, Ito S et al. Tocilizumab for juvenile Takayasu arteritis complicated with acute heart failure at onset. *Mod Rheumatol Case Rep*. 6(2):226-229, 2022
- Shimizu Y, et al. TACT-ADRC multicenter trial Group. Therapeutic angiogenesis for patients with no-option critical limb ischemia by adipose-derived regenerative cells: TACT-ADRC multicenter trial. *Angiogenesis*. 2022 Nov;25(4):535-546.
- Shimizu Y, Murohara T. Therapeutic Angiogenesis for Thromboangiitis Obliterans. *Circ J*. 2023. doi: 10.1253/circj.CJ-23-0157.
- Hashimoto T, et al. Long-Term Outcomes following Common Femoral Endarterectomy. *J Clin Med*. 2022 Nov 21;11(22).
- Matsuura S, Hashimoto T, et al. The Infrapopliteal Global Limb Anatomic Staging System Predicts Wound Healing and Pain Relief after Partial Revascularization. *Ann Vasc Surg*. 2022. doi:10.1016/j.avsg.2022.07.015
- Miyata T, Kumamaru H, Mii S, Kinukawa N, Miyata H, Shigematsu K, et al. Prediction Models for Two Year Overall Survival and Amputation Free Survival After Revascularisation for Chronic Limb Threatening Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022 ;64(4):367-376.

(和文論文)

- 中岡良和. トシリズマブ治療中の高安動脈炎患者における画像検査所見の重要性. リウマチ科. 69(3): 322-328, 2023
- 中岡良和. 高安動脈炎の病態と管理. 循環器内科. 92(5): 521-527, 2022

- 中岡良和. 高安動脈炎の病態と治療. *Vita*. 39(4), 39-46, 2022
- 中岡良和. トシリズマブ. *日本臨牀*. 80(8), 1297-1303, 2022
- 石井智徳. 治療法の再整理とアップデートのために専門家による私の治療 大動脈炎症候群(高安動脈炎) *日本医事新報*(0385-9215) 5143 p 42-43. 2022年11月
- 内田治仁. 高安動脈炎. *日本臨床, 腎臓症候群*(第3版) III、2022年、p248-253
- 綾野雅宏, 新納宏昭. 巨細胞性動脈炎. *日本臨牀*. 80(8), 1223-1227, 2022
- 吉藤 元. 大型血管炎の新分類基準. *リウマチ科*, 67(3):318-323, 2022
- 前嶋康浩. 高安動脈炎. *日本臨牀*. 80(8), 1216-1222, 2022

(書籍)

- 中岡良和. 大動脈疾患(大動脈瘤、大動脈解離、高安動脈炎). *内科学*(第12版)(小室一成/矢崎義雄 編集) II-254-261. 朝倉書店. 2022年
- 中岡良和. 高安動脈炎. 循環器疾患最新の治療 2022-2023(山下武志/伊藤浩 編集)p 301-304. 南江堂. 2022年
- 中岡良和. 生物学的製剤(IL-6阻害薬)リウマチ病学テキスト(第3版)(南江堂) 542-544, 2022
- 渡部芳子他. 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)』日本循環器学会 HP. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022_Azuma.pdf
- 石崎 淳. 妊娠とリウマチ性疾患その他(高安動脈炎など). *リウマチ病学テキスト*(改訂第3版)(南江堂) 84-85, 2022
- 小児リウマチ疾患トシリズマブ治療の理論と実際 *メディカルレビュー社* 監修 伊藤秀一/森雅亮

(2023年3月27日刊行)

・重松 邦広 他. 内臓動脈瘤診療に関する米国血管外科学会ポケットガイド日本語訳版. 日本血管外科学会雑誌 2023;32:41-50.

2. 学会発表

- ・Konagai N, Kamiya C, Nakaoka Y, et al. The Efficacy and Safety of Tocilizumab for Pregnant Women with Takayasu arteritis. 第87回日本循環器学会学術集会(福岡). 2023年3月10日
- ・小永井奈緒、神谷千津子、中岡良和他. 抗IL-6受容体抗体トシリズマブを継続投与した難治性高安動脈炎合併妊娠の3症例. 第42回日本妊娠高血圧学会学術集会(東京). 2022年10月29日
- ・中岡良和. 高安動脈炎の病態・診断・治療の最新情報. 第7回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会(東京). 2022年7月2日
- ・武本梨佳、内田治仁、戸田洋伸、岡本修吾、竹内英実、梅林亮子、大塚文男、伊藤 浩、和田 淳. 異なる経過をたどった腎動脈狭窄を伴う高安動脈炎の2症例. 第63回日本脈管学会学術総会(横浜) 2022年10月27日
- ・Sugihara T, Yoshifuji H, Uchida HA, Nakaoka Y. Optimizing treatment of large vessel vasculitides—the time is now. 第66回日本リウマチ学会 国際シンポジウム 2022年4月25日
- ・土井 吾郎、新納 宏昭ほか. 多発小脳梗塞を契機に診断された炎症反応陰性の巨細胞性動脈炎の一例. 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会. オンデマンド配信期間: 4月25日~5月31日
- ・渡部芳子. 種本和雄. バージャー病の疫学を見直す. 第50回日本血管外科学会学術総会(小倉) 2022年5月25日.
- ・渡部芳子. 種本和雄. 日本におけるバージャー病人口と年齢分布の動向. 第63回日本脈管学会学術総会(横浜) 2022年10月15日.
- ・渡部芳子. 種本和雄. バージャー病の診断における年齢要素の問題点. 第53回日本心臓血管外科学会学

術総会(旭川) 2023年3月23日.

- ・前嶋康浩. 高安動脈炎の診療におけるPET-CTの役割. 第32回日本心臓核医学会総会・学術大会(東京). 2022年6月25日
 - ・前嶋康浩. 高安動脈炎の診療・研究における最近の進歩. 第70回日本心臓病学会総会・学術大会(京都). 2022年9月23日
 - ・伊藤秀一. 小児高安動脈炎の治療と管理〜トシリズマブ治療を中心に〜 第31回日本小児リウマチ病学会・学術集会(新潟) 2022年10月16日
 - ・橋本拓弥、木村賢、佐野允哉、山本諭、出口順夫. CLTIに対するCFA血栓内膜摘除術の成績. 第53回日本心臓血管外科学会学術総会(旭川). 2023年3月23日
 - ・橋本拓弥、熊倉嘉貴、市川賢一、木村賢、佐野允哉、佐藤紀、出口順夫. 核医学イメージングによる包括的高度慢性下肢虚血の血流代謝評価. 第62回日本核医学会学術総会(京都)
 - ・Miyamae T, Manabe Y, Sugihara T, Umezawa N, Yoshifuji H, Nagafuchi H, Ishizaki J, N Ito S, Uchida HA, Onishi Y, Nakaoka Y, Harigai M et al. Pregnancy and childbirth in Takayasu arteritis in Japan—A nationwide retrospective study. *EULAR* 2022 Congress, Copenhagen, Denmark, June 2022.
 - ・重松邦広. 教育公演: ガイドライン改定で何が変わったか 腹部・末梢血管. 第50回日本血管外科学会学術総会(北九州) 2022年5月27日
 - ・重松邦広. 膠原病に伴う血管疾患. 第34回日本血管外科学会教育セミナー(北九州) 2022年5月27日
 - ・酒井良子、根田直子、宮前多佳子、中岡良和、田中榮一、針谷正祥. 高安動脈炎の診療実態と血管イベントに関する疫学研究. 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会(横浜). 2022年4月25日
- H. 知的財産権の出願・登録

・特許出願 2023-012351（出願日 2023 年 1 月 30
日）出願人：国立循環器病研究センター；発明
者：中岡 良和、石橋 知彦；発明の名称：高安動
脈炎の検査方法

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

GCA 後ろ向きコホート研究と大型血管炎の寛解基準策定

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
東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座 特任准教授

研究要旨 我が国の巨細胞性動脈炎(GCA)と高安動脈炎(TAK)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ろ向き疫学調査を遂行した。2007-2014年にGCAあるいはTAK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名とTAK129名を対象とした。令和2年度の報告で、GCAについて有効性、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年度報告ではLV-GCAを罹患血管の分布により大動脈病変、鎖骨下動脈病変を指標に3群に分けると、3群の治療反応性が異なり、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。令和4年度に国際基準としてGCAの分類基準が32年ぶりに改訂された。本邦の厚労省診断基準は1990年の分類基準に採用しており、改訂の必要性を検討するため、本コホートにより新分類基準の妥当性を検討したところ、GCAとTAKを良好に区別することが可能であった。「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、専門家と患者を含めたメンバーの意見をDelphi法で統一し、TAKとGCAの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提案した。

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。また、国際的にも大型血管炎の寛解基準、治療目標、治療目標達成に向けた治療体系は確立していない。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。また、大型血管炎の寛解基準、治療目標、治療目標達成に向けた治療体系について、患者の嗜好を取り入れて、専門医によるエキスパートオピニオンをとりまとめ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。令和4年度は、JPVAS所属施設で主治医により診断された初発GCAと初発TAKを対象に、診断時の臨床症状、徴候、画像所見の比較を行い、本邦の厚労省診断基準(1990年分類基準)と2022新分類基準の感度・特異度を検討した。

「AMED 難治性血管炎診療のCQ解決のための多層的研究」と連携して、TAKとGCAの日常診療で評価可能な寛解基準と治療目標の設定、治療目標達成に向けた治療戦略に関するエキスパート意見を、Delphi法で意見統一して策定した。(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-GCA68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。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、Group1で11.1%、Group2で55.3%、Group3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)。

令和4年度に国際基準としてGCAの分類基準が32年ぶりに改訂された。本邦の厚労省診断基準は1990年の分類基準に採用しており、改訂の必要性を検討するため、本コホートにより新分類基準の妥

当性を検討した。最初に GCA と TAK の臨床像を比較した(表 3)。頭蓋病変(新規頭痛、頭皮圧痛、側頭動脈異常、視力障害、顎跛行)、PMR、筋痛・関節痛・関節炎の比率は、GCA が TAK より有意に高かった。画像所見では、GCA139 人のうち 52.5%が何らかの大血管病変を有していた。新分類基準に採用されている両側腋窩動脈病変の頻度は、GCA では 7.2%、TAK の 6.2%と有意差は認められなかった。両側の鎖骨下-腋窩動脈病変では GCA で 21.6%、TAK で 20.2%と有意差を認めなかったが、TAK のほうが片側の病変の占める割合が高く、両側とすることで GCA に相対的に高頻度に認めることが確認された。新分類基準に採用されている下行胸部大動脈-腹部大動脈病変の頻度は、GCA が 23.7%で、TAK は 32.6%と有意差は認められなかったが、大動脈本幹の病変における下行胸部大動脈-腹部大動脈病変の相対的頻度は GCA のほうが高かった。

GCA の 2022 年新分類基準を 82.0%が満たし、77.7%が厚労省の診断基準(1990 年分類基準)を満たした。TAK コホートの 129 人の患者において、2022 年新分類基準による GCA の特異度は 96.9%であり、厚労省の診断基準(1990 年分類基準)による GCA の特異度は 100%であった。大動脈病変有する LV-GCA では、2022 年新分類基準の感度 58.9%から 69.9%に上昇した。頭蓋動脈炎がない GCA31 人では、13 人(41.9%)が 2022 年新分類基準を満たし、3 人(9.7%)が厚労省の診断基準(1990 年分類基準)を満たした。両側腋窩動脈を両側鎖骨下-腋窩動脈とした場合、2022 年新分類基準の感度は 82.0%から 86.3%に上昇し、特異度は 96.9%から 95.3%に低下した。

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 4 ラウンドと対面会議を 4 回行って案を作成した。TAK 患者会の代表メンバー 3 名を加えた対面会議を行い、寛解基準(表 4)、治療目標、治療目標達成に向けた治療戦略

(表 5、表 6) に関して意見交換して、その後、患者も含めた専門家によるメンバーで Delphi 法による意見統一して最終案を策定し、論文報告した(Sugihara T, et al. Mod Rheumatol. 2022 Aug 20;32(5):930-937。また、GCA の寛解基準、治療目標、治療戦略に関しても現在論文投稿中である。

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。

2023 年分類基準に採用された項目は本邦のコホートにおいても TAK より GCA に特徴的な所見であった。本邦の厚労省診断基準に採用されている 1990 年の分類基準よりも、今回の 2023 年分類基準のほうが感度は高く、特に側頭動脈病変を有さない LV-GCA において感度の改善を認めた。その分 TAK を対象としたコホートでは特異度の低下が懸念されたが、約 97%と良好であった。2023 年分類基準項目の中で、両側腋窩動脈を両側鎖骨下動脈に変更しても感度が高くなり特異度の低下は軽度であったことから、両側腋窩動脈を両側鎖骨下-腋窩動脈としても分類基準として有用である可能性があった。今後 C 統計量を用いて、両項目の分類能の違いを検討する。

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

E. 結論

本邦の今後の診療ガイドラインの改定時に有用なエビデンスを示すことができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

・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. Association between the patterns of large-vessel lesions and treatment outcomes in patients with large-vessel giant cell arteritis. *Mod Rheumatol.* 2022;roac122. doi: 10.1093/mr/roac122. Online ahead of print.

・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.* 2022;32(5):930-937.

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.

・Sugihara T, Yoshifuji H, Uchida HA, Nakaoka Y. Optimizing treatment of large vessel vasculitides—the time is now. 第66回日本リウマチ学会 国際シンポジウム 2022年4月25日

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)	P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

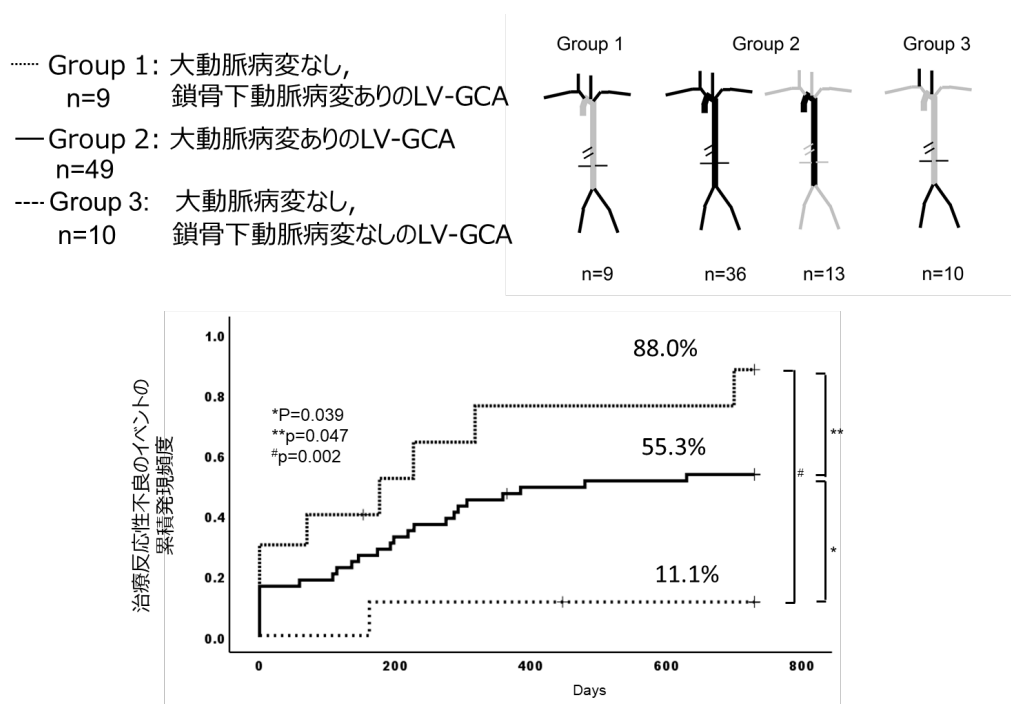


表3 GCA と TAK の臨床像の比較

	GCA(n=139)	TAK(n=129)	p-value
Age	73.8 (7.7)	37.2 (18.6)	<0.001
Age at onset ≥ 50 years, %	100	23.3	<0.001
Female, %	66.9	83.7	0.001
New headache, %	61.2	15.9 (18 / 113)	<0.001
Scalp tenderness, %	19.4	0 (0 / 105)	<0.001
Abnormal examination of the temporal artery, %	59.0	0.9 (1/110)	<0.001
Sudden visual loss, %	23.7	7.1 (8/113)	<0.001
Jaw claudication, %	36.0	5.5 (6/110)	<0.001
PMR, %	41.7	0.8 (1/ 127)	<0.001
myalgia/arthralgia/arthritis, %	56.8	20.5 (25 / 122)	<0.001
ESR ≥ 50 mm/hr or CRP ≥ 1.0 mg/dL, %	95.7	83.7	0.001
Left axially artery, %	10.8	12.4	0.680
Right axially artery, %	8.6	7.0	0.614
Bilateral axillary artery, %	7.2	6.2	0.746
Bilateral subclavian-axillary artery, %	21.6	20.2	0.774
Left or right subclavian-axillary artery	31.7	70.5	<0.001
Descending thoracic aorta-abdominal aorta, %	23.7	32.6	0.108
Ascending aorta	16.5	48.8	<0.001
Aortic arch	25.2	57.4	<0.001
Aortic involvement of \geq two	27.3	58.9	<0.001

表4 高安動脈炎の寛解基準

TAK寛解基準	
Disease activity domain(A-F)^a	ダメージによる症状・徴候は含めない ^b
A. 全身症状	発熱、全身倦怠感、結節性紅斑
B. 頭蓋症状	頭痛、視力低下、一過性視力低下、失明、網膜血管疾患、難聴、失神、片麻痺、脳梗塞
C. 8つの主要血管領域の症状・徴候	血管痛
1. 頸動脈	・ 頸部痛、頸動脈圧痛
2. 鎖骨下-上腕動脈	・ 鎖骨下動脈領域の血管痛
3. 胸部大動脈	・ 胸痛、背部痛
4. 肺動脈	その他の血管炎による症状・徴候
5. 腹部大動脈	・ 頸部血管雑音
6. 腎動脈	・ 上肢跛行、鎖骨下動脈血管雑音、血圧左右差、上腕動脈あるいは橈骨動脈の脈拍減弱、消失、鎖骨下動脈盗血症候群
7. 腸間膜動脈、腹腔動脈	・ 大動脈本幹の病変に起因する高血圧
8. 腸骨-大腿動脈	・ 呼吸困難、肺高血圧、肺梗塞
	・ 腹部血管雑音、腎血管性高血圧、虚血性腎症、腎不全
	・ 腹痛、虚血性腸炎
	・ 下肢跛行、下肢の脈拍減弱、消失
D. 心病変の症状・徴候	大動脈弁閉鎖不全症、冠動脈疾患、心筋梗塞
E. 炎症マーカー	CRP、ESR
F. 画像所見	CT, MRI, echoによる動脈狭窄、動脈拡張あるいは動脈瘤の進行/新たな出現、動脈壁肥厚の新たな出現。PET-CTによる新たな病変の出現。カテーテルによる血管造影による動脈狭窄、動脈拡張あるいは動脈瘤の進行/新たな出現
Treatment / comorbidities domain	
1年後のグルココルチコイド量	プレドニゾン換算 10mg/日以下
^a 初期の治療目標は、disease activity domainの寛解項目の達成。 ^b 疾患活動性は、活動性の症状・徴候と画像所見による進行の有無で評価される。評価日より6か月前から症状・徴候、画像所見が悪化しないて持続した場合は、ダメージと考えると活動性なしとする。	

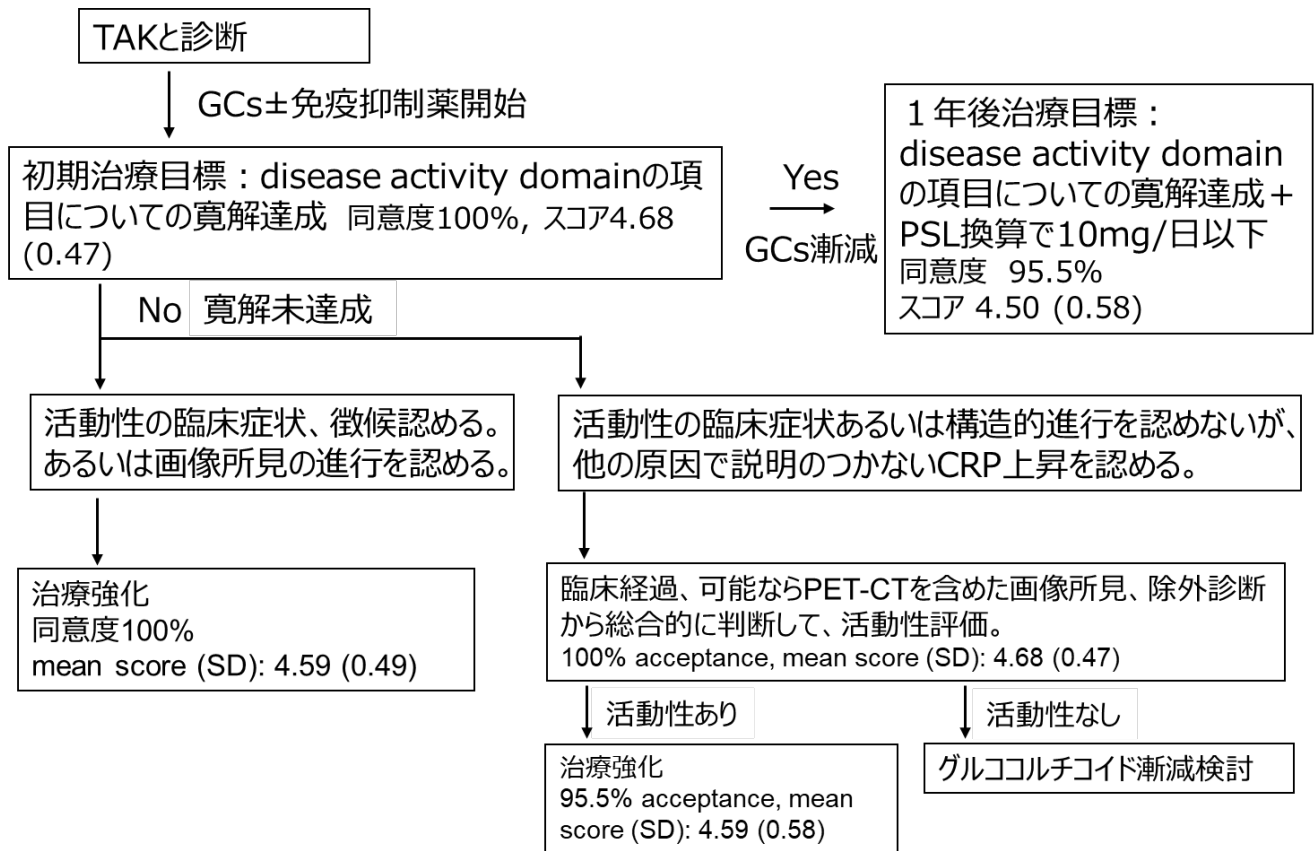
表5 治療目標達成に向けた治療に対する提案

Overarching principles (医師、患者による対面会議から創案)

Delphi4ラウンド	4以上	平均	SD	mini	max
1. 患者と主治医の総意のもと大型血管炎の治療は決定される。	100%	4.91	0.29	4	5
2. 早期の寛解達成と1年後の寛解維持は大型血管炎の重要な治療目標である。	100%	4.86	0.34	4	5
3. 寛解達成、維持することで、大型血管炎自体あるいは薬剤の副作用による臓器障害の進行を最小限にすることを目指す。	100%	4.91	0.29	4	5
4. 副腎皮質ステロイド (GC) の減量によるGCの副作用の軽減と、GC減量による大型血管炎の再燃とそれに伴う臓器障害の進行についてバランスをとることが必要である。	100%	4.95	0.21	4	5
5. 患者と主治医が共通の治療目標を理解して、治療を継続することが大切である。	95.5%	4.95	0.21	回答不可*	5
6. 大型血管炎の活動性に伴う症状、大型血管炎のダメージに伴う症状、加齢や薬剤に関連した合併症を管理するため、複数の専門家によるチーム医療を必要とする。	86.4%	4.68	0.63	3**	5

表6 高安動脈炎の治療目標達成に向けた治療アルゴリズム

大型血管炎 T2Tアルゴリズム



大型血管炎レジストリー研究（後ろ向きおよび前向き）

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。また2015年4月から2019年までに新規に高安動脈炎と診断された患者を登録するレジストリー研究を行っておりコホートの構築を行った。

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。

さらに巨細胞性動脈炎(GCA)との異同も長年議論されてきたところである。日本ではGCA患者数は少ないとされてきたため本邦におけるGCA患者とTAK患者の臨床的特徴や治療反応性に関する比較検討をした報告は少ない。

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、また本邦におけるTAKおよびGCA患者のコホートを新たに構築することである。

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。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。

またTAKとともにGCAを含む大型血管炎患者を対象とした前向きレジストリー研究を行った。2015年4月1日から2019年3月31日までに新たにTAKあるいはGCAと診断された患者を対象とし、患者登録を行い、臨床情報を収集した。

(倫理面への配慮)

本研究はどちらも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後ろ向き研究ではオプトアウトによる同意を、前向き研究では書面による同意を得た。

C. 研究結果

まず後ろ向き研究であるが、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 12 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 例が一度は寛解に到達していた。治療開始 24 週後までに寛解を達成したのは 107 例、そのうち治療開始 52 週後まで寛解が維持されたものは 71 例、そのうち PSL10mg/day 以下を達成していたのは 51 例であった。この 51 例のうち治療開始 104 週後まで PSL10mg/day 以下のまま寛解維持を達成していたのは 33 例であった。

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要す傾向にあった ($P=0.0527$)。また発症年齢が 40 歳以下の群では、発症年齢別では 20 才、30 才、40 才のいずれで群分けしても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。大動脈閉鎖不全症合併の有無、初期から免疫抑制剤使用の有無においても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、ニューモシスチス肺炎 2 例、ヘルペス感染症が 2 例に認められた。

次に前向き登録レジストリーであるが、倫理委員会承認された全 34 施設のうち 29 施設から TAK70

例、GCA121 例の合計 191 名の患者が登録された。

平均発症年齢は TAK36 才、GCA73 才で有意に GCA が高齢だった。高血圧、脂質異常症、糖尿病、骨粗鬆症の合併率が GCA において有意に高かった。

登録時症状としては、大動脈・大動脈分子病変の症状や潰瘍性大腸炎は TAK で有意に多い ($p < 0.01$) のに対し、頭蓋領域動脈病変、筋骨格筋症状、リウマチ性多発筋痛症の合併は GCA で有意に多かった ($p < 0.01$)。

造影 CT は 9 割以上で行われており、PET-CT が行われるケースが 50~60% と、いずれの疾患でも行われていた。心エコーや頸動脈エコーは TAK 患者で有意に多く施行されていた ($p < 0.05$) が、側頭動脈エコーや側頭動脈生検は GCA で有意に多く施行されていた ($p < 0.01$)

沼野分類では、TAK は V 型が 43%、次いで IIa 型が 27% なのに対し、GCA では V 型が 50%、ついで分類不能が 28% であった。HLA-B52 陽性患者は TAK が 56% と GCA (25%) に比べて有意に多かった ($p < 0.01$)。HLA-B67 については、GCA 患者では陽性者はひとりもいなかった。今後観察 3 年間のデータの固定と解析を進めていく予定である

D. 考察

今回の後ろ向きレジストリーの検討は、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。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。各年齢別で若年発症と高齢発症における治療反応性に関して検討したが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。今後長期経過中の安全性については今後の検討が待たれる。

また前向き研究では、登録 4 年間のうちに合計 191 例もの登録が行われた。驚いたことに、このレジストリーにおいては GCA 患者数が TAK 患者数より多かった点である。本邦では TAK が多く GCA 患者はほとんどいないとされていたが、少なくとも最近では GCA と診断される患者が多くなっている。本邦人口の高齢化とともに、診断技術の発達などが理由として挙げられる。今後このレジストリーをもとに本邦の TAK と GCA 患者に関する研究が進み、両疾患の異同を含む臨床病態の解明が進むと期待される。

E. 結論

本邦における 2007 年から 2014 年ごろまでの TAK 患者の臨床像を後方視的に解析した。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。また 2015 年から 2019 年までの新規 TAK および GCA 患者を登録したレジストリーを構築した。今後患者情報の解析が進み多数の研究成果が期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(英語論文)

1. 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. Association between the patterns of large-vessel lesions and treatment outcomes in patients with large-vessel giant cell arteritis. Modern Rheumatology. 2022 Oct 11:roac122. doi: 10.1093/mr/roac122.

2. 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 heumatol. 2022;32(5):930-937.

(和文論文)

内田治仁、高安動脈炎、日本臨床、腎臓症候群（第3版）III、2022年、p248-253

2. 学会発表

・戸田洋伸、武本梨佳、内田 治仁、高安動脈炎による腎動脈狭窄に対する optimal treatment は？

第5回瀬戸内脈管研究会（岡山）2022年6月25日

・武本梨佳、内田治仁、戸田洋伸、岡本修吾、竹内英実、梅林亮子、大塚文男、伊藤 浩、和田 淳。

異なる経過をたどった腎動脈狭窄を伴う高安動脈炎の2症例. 第63回日本脈管学会学術総会（横浜）

2022年10月27日

・内田治仁、戸田洋伸、武本梨佳、岡本修吾、竹内英実、梅林亮子、和田 淳。ベーチェット病により腎動脈狭窄症をきたした1例. 第63回日本脈管学会学術総会（横浜）

2022年10月27日

H. 知的財産権の出願・登録
該当なし

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 内科学講座臨床免疫学 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（ $P = 0.006$ ）。多変量解析では、介護度不良に影響する因子として、調査時年齢、女性、腎障害、脳虚血が抽出された。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強力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。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 を罹病別（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。多変量解析は R を用いて行った。

（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) , 晩期患者 (n = 766) , 超晩期患者 (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 ± 16.9 歳 (平均 \pm S.D.) (6-94 歳) , 発症年齢は 31.4 ± 13.3 歳 (0-60 歳) , 罹病期間は 20.3 ± 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 ± 13.1 歳) (0-60 歳) は男性患者の発症年齢 (33.1 ± 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 ± 16.9 歳) (10-94 歳) は男性患者の調査時年齢 (47.2 ± 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 ± 13.4 年) (0-70 年) は男性患者の罹病期間 (14.1 ± 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 mg/day が投与されていた. GC 維持投与量は, 晩期患者 (5-20 年) で平均 7.8 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った. 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った.

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) 多変量解析

多変量解析では、介護度不良に正に寄与する因子として、調査時年齢、女性、脳虚血、腎障害が抽出された。負に寄与する因子としてARが抽出された。血管治療 (観血的手術+血管内治療) に寄与する因子として、虚血性心疾患、大動脈疾患 (瘤または解離)、腎動脈狭窄が抽出された。負に寄与する因子として免疫抑制薬使用が抽出された。

(6) 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) 特定疾患程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

•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 32(5):930-937, 2022
・Yamaguchi E, Kadoba K, Watanabe R, Iwasaki T, Kitagori K, Akizuki S, Murakami K, Nakashima R, Hashimoto M, Tanaka M, Morinobu A, Yoshifuji H. Clinical Profile and Outcome of Large-Vessel Giant Cell Arteritis in Japanese Patients: A Single-Center Retrospective Cohort Study. Mod Rheumatol 33(1):175-181, 2023
・吉藤 元. 大型血管炎の新分類基準. リウマチ科, 67(3):318-323, 2022

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録

該当なし.

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（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）

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

知する。

C. 研究結果

【臨床個人調査票の解析】

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%:major 65, minor 78, 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として、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知見と相違なかった。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。

以上の結果については、これまで小規模な単施設研究で報告されてきた結果に矛盾せず、従来の知見を大規模データで裏付けたことに、大きな意義があると考えた。

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 (○協力員として共著)

・

2. 学会発表

・渡部芳子、種本和雄. バージャー病の疫学を見直す. 第50回日本血管外科学会学術総会(小倉)

2022年5月25日.

・渡部芳子、種本和雄. 日本におけるバージャーマー病人口と年齢分布の動向. 第63回日本脈管学会学術総会(横浜) 2022年10月15日.

・渡部芳子、種本和雄. バージャー病の診断における年齢要素の問題点. 第53回日本心臓血管外科学会学術総会(旭川) 2023年3月23日.

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4年度 中・小型血管炎臨床分科会報告

分担研究者：

天野 宏一 埼玉医科大学 医学部 教授
駒形 嘉紀 杏林大学 医学部 教授
佐田 憲映 高知大学 医学部 特任教授
土橋 浩章 香川大学 医学部 准教授
長坂 憲治 東京医科歯科大学 医学部医学科 非常勤講師
南木 敏宏 東邦大学 医学部 教授
樋口 智昭 東京女子医科大学 医学部 特任講師
坪井 直毅 藤田医科大学 医学部 教授
廣村 桂樹 群馬大学 大学院医学系研究科 教授
古田 俊介 千葉大学医学部附属病院 特任講師
和田 隆志 金沢大学 学長
土屋 尚之 筑波大学 医学医療系 教授
佐伯 圭吾 公立大学法人奈良県立医科大学 医学部 教授

研究協力者：

安倍能之 順天堂大学 医学部 助教
鮎澤 衛 神奈川工科大学 健康医療科学部 特任教授
板橋美津世 東京都健康長寿医療センター腎臓内科 部長
一瀬邦弘 島根大学医学部膠原病・リウマチ内科学 教授
伊藤秀一 横浜市立大学 医学部 小児科 教授
井上永介 昭和大学 統括研究推進センター 教授
遠藤修一郎 滋賀県立総合病院 科長
遠藤知美 田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 副部長
加藤 将 北海道大学病院 講師
岸部 幹 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
臼井俊明 筑波大学医学医療系腎臓内科学 講師
川嶋聡子 杏林大学 医学部 助教
川添麻衣 東邦大学 医学部 助教
神田祥一郎 東京大学 医学部 小児科 講師
神田 隆 山口大学 医学部 教授（特命）
小林正樹 東京女子医科大学 医学部 脳神経内科 助教
坂本 晋 東邦大学 医学部 准教授

小林 徹	国立成育医療研究センター 部門長
坂野章吾	愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授 (特任)
関谷潔史	国立病院機構相模原病院 アレルギー・呼吸器科 部長
辻本 康	奥内科・循環器科 副院長
遠山直志	金沢大学附属病院 特任准教授
尾内善広	千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学 教授
中枝武司	新潟大学大学院医歯学総合研究科 講師
中沢大悟	北海道大学病院 リウマチ・腎臓内科 助教
中屋来哉	岩手県立中央病院 腎臓・リウマチ科 科長
南郷栄秀	社会福祉法人聖母会 聖母病院 総合診療科 部長
難波大夫	名古屋市立大学 医学部 准教授
服部元史	東京女子医科大学 医学部 教授
林 太智	ク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 准教授
松本佳則	岡山大学学術研究院医歯薬学域 研究准教授
水野正巳	岐阜大学医学部附属病院 第3内科 臨床講師
花見健太郎	産業医科大学 医学部 講師
宮前多佳子	東京女子医科大学 医学部 准教授
宮脇義重	岡山大学病院 新医療研究開発センター 助教
本田 学	島根大学 医学部 助教
三浦健一郎	東京女子医科大学 医学部 准教授
山村昌弘	岡山済生会総合病院 リウマチ・膠原病センター長
山本伸也	京都大学大学院研究科・医学部・腎臓内科学 助教
小川法良	浜松医科大学 第三内科 病院准教授
鈴木勝也	慶応義塾大学 医学部 准教授
齋藤雅也	秋田大学医学部附属病院 血管腎臓膠原病内科学 助教
田中麻衣子	県立広島病院 部長
小寺 雅也	JCHO中京病院 部長
秋山 光浩	慶応義塾大学 医学部 特任助教
石川 秀樹	京都府立医科大学 創薬センター 特任教授
倉沢 隆彦	埼玉医科大学 医学部 講師

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を進め、近日中に出版予定である。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進めた。

A. 研究目的：

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

B. 研究方法：

3年間を通じて、ANCA関連血管炎診療GL改訂、指定難病の通知および重症度分類の改訂、RemIRIT研究データベース解析、診断基準の作成・改訂準備、臨床調査個人票解析、ANCA陽性間質性肺炎の疫学研究（びまん性肺疾患班との

共同研究）などの課題を進める。

①については分科会全体で、②～⑤については4つのWG（MPA/GPA, EGPA, PAN, MRA）を中心に検討を進める。

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

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

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

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

① ANCA関連血管炎診療ガイドライン改訂：初版同様、テキストとCQの2部構成とし、難治性血管炎班に加えて難治性腎障害・びまん性肺疾患班との3班合同制作で進める。統括委員会（○要、針谷、佐田、長坂）の基本方針のもとパネル委員会と若手で構成されたシステムティックレビューチームでCQと推奨の改訂を行い、編集委員会（編集委員長：針谷）でテキストとCQ・解説の執筆を進め、2023年発行を目指す。

② 指定難病の通知および臨床個人調査票の改訂：各指定難病（MPA/GPA, EGPA, PAN, MRA）について、各疾患の難病ホームページの通知

の記載、重症度分類ならびに臨床個人調査票の改訂などに対処する。

- ③ 臨床調査個人票解析：MRA に続き、PAN、MPA/GPA の臨床個人データベースをもとに疫学的解析を行う。
- ④ PAN の全国疫学調査：PAN に関する初の全国疫学調査を行う。
- ⑤ 指定難病の診断基準改訂の準備・検討：DCVAS の新分類基準の発表を受けてわが国における AAV (MPA・GPA、EGPA) の診断基準との比較と検証を行う。
- ⑥ RemIRIT 研究の解析と報告：本邦におけるリツキシマブ使用の実態を明らかにする。
- ⑦ ガイドラインの評価・普及：ANCA 関連血管炎ガイドライン 2017 の評価・使用実態に関するアンケート調査を行う（横断分科会と協力）。血管炎症候群治療の手引き (APS, EGPA, PAN, MRA) を完成し、今後の評価の準備を行う。
- ⑧ ANCA 関連血管炎のゲノム解析：研究班のデータベースを利用し、日本人集団における AAV の疾患感受性および臨床所見に関連するバリエーション探索を行う。
- ⑨ その他：びまん性肺疾患班と共同で ANCA 陽性間質性肺炎の疫学研究の準備を行う。

(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た。

C. 研究結果：

分担研究者および WG のメンバーを中心に、ガイドラインの改訂作業および各テーマごとの取り組みを進めた。

- ① ANCA 関連血管炎診療ガイドライン改訂：統括委員会の基本方針に従って改訂版作成作業を進めた。昨年度までにパネル委員会（天野・川上・岸辺・土橋・南郷・坂東・廣村・村

川・和田 各先生）において 6 つの新規 CQ (下記)、および改訂の必要な 4 つの CQ を選別した。

○新規 CQ (6 個)

(寛解導入治療)

・MPA/GPA の寛解導入治療で CY または RTX を用いる場合は GC 標準用量と GC 減量投与ではどちらが有用か？

・MPA/GPA の寛解導入治療で CY または RTX を用いる場合は、アバコパンと GC のどちらの併用が有用か？

(寛解維持治療)

・MPA/GPA の寛解維持治療では、AZA の短期間投与と長期間投与のどちらが有用か？

・MPA/GPA の寛解維持治療では RTX の定期的投与と末梢血 B 細胞数/ANCA 値に応じた投与のどちらが有用か？

・MPA/GPA の寛解維持治療では、RTX の短期間投与と長期間投与のどちらが有用か？

・MPA/GPA の寛解維持治療では、GC+AZA+ベリマブと GC+AZA のどちらが有用か？

新規・改訂の 10 個の CQ について、2 名 1 組からなるシステムティックレビュー (SR) チームの分担により、2021 年 10 月までに SR を終了した。その結果に基づき、2021 年 11 月 3 日と 11 月 23 日、2022 年 1 月 29 日の計 3 回のパネル会議（パネル員に患者代表 2 名も参加）で推奨案と推奨グレードを検討、統括委員会での調整を経て、全 CQ と新規・改訂 CQ の推奨文の最終案を確定した。SR の過程に関しては論文化が完了している (Watanabe R et al. Mod Rheumatol 2022)。

テキスト部分についても構成を改訂し、それぞれの執筆が完了した。各推奨の解説とあわせてガイドラインの暫定版が完成、2022 年中に関連学会に査読を依頼し、最終調整を経て最終版を完成、近日中に出版予定である。

- ② 指定難病の通知および臨床調査個人票の改訂：厚労省より、中小型分科会の担当する 5 疾患について、通知の変更に関する調査票（重症度分類・診断基準）および臨床個人調査票の修正依頼があり、それぞれ WG を中心に取りまとめ作業を行い、提出済みである。このうち AAV3 疾患および PAN の重症度分類については今回、客観的基準を取り入れて大幅な修正を行った。臨個票とともに改正版公表に向けた最終作業が進んでいる。
- ③ 臨床調査個人票の解析：MRA の 2003 年～2013 年の臨床調査個人票の解析を進め、年次ごとに疾患活動性や重症度の低下、使用ステロイド量の減少、および社会活動の向上が見られることが明らかとなり、報告した (Abe Y et al. 2021)。PAN, MPA/GPA についても解析が終了し、それぞれその結果を報告した (Kawazoe M et al. 2022, Nagasaka K, 2021) (MPA/GPA の詳細は別項参照)。EGPA についてもデータを入手し、解析を開始する予定である。
- ④ PAN の全国疫学調査：PAN-WG を中心に初めての PAN に関する全国疫学調査を立案し、昨年度の一次アンケート調査の結果に基づいて、今年度に二次調査を実施し、個別の症例データを収集した。現在、調査結果の解析を実施中であり、解析結果を報告予定である（詳細は別頁参照）。
- ⑤ 指定難病の診断基準改訂の準備・検討：診断基準の改訂については、最近発表された DCVAS の新分類基準 (ACR/EULAR2022) のわが国のコホート (ReMIT-JAV/RPGN) への適用可能性の検証、厚労省基準との比較をおこなった（詳細は別頁参照）。この結果に基づき、厚労省基準の改訂の準備を進めてゆく。EGPA の診断基準の改訂に向けた検討を開始する予定である。
- ⑥ RemIRIT 研究の解析と報告：解析の結果、わが国におけるリツキシマブの診療実態が明らかとなった。具体的には、寛解導入率 (71%)、寛解未達成と重篤合併症/感染症との関連性、重症感染症の関連因子 (高齢、呼吸器疾患合併) などが示され、報告した (Nagasaka K, et al. Mod Rheumatol 2022) (詳細は別項参照)。
- ⑦ ガイドラインの評価・普及：血管炎症候群治療の手引き 2020 (APS, EGPA, PAN, MRA) が 2021 年 3 月出版された。また、横断分科会主導にてガイドラインの周知度・遵守度のアンケート調査が進められ、診療科ごとの違い等が明らかとなった。
- ⑧ ANCA 関連血管炎のゲノム解析：遺伝学的解析の結果、MPO-AAV 関連バリエントや ILD 合併の有無に関連する候補領域の存在のほか、EGPA の MPO-ANCA 陽性・陰性群で異なる HLA 領域が関連していることが明らかになった。
- D. 考 察**：ガイドライン改訂版の完成や指定難病の記載の変更、重症度分類や新しい臨床個人調査票の改訂を順調に進め、終了することができた。小児班、他の分科会、AMED 班、患者会や関連団体とも連携も円滑に行われ、各研究目標を達成と残された課題（診断基準の改訂など）の取りまとめを行ってゆく。
- E. 結 論**：診療ガイドライン改訂を含む、当初の研究計画の着実な達成により、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に寄与できると期待される。
- F. 健康危険情報**
なし
- G. 研究発表**
1. 論文発表
1. Sada KE, Kaname S, Higuchi T, Furuta S, Nagasaka K, Nanki T, Tsuboi N, Amano K, Dobashi H, Hiromura K, Bando M, Wada T, Arimura Y, Makino H, Harigai M. Validation of new ACR/EULAR 2022

- classification criteria for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Mod Rheumatol*. 2023 Jan 27;road017. doi: 10.1093/mr/road017.
2. 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.
 3. Nagasaka K, Amano K, Dobashi H, Nagafuchi H, Sada KE, Komagata Y, Yamamura M, Kato M, Endo T, Nakaya I, Takeuchi T, Murakawa Y, Sugihara T, Saito M, Hayashi T, Furuta S, Tamura N, Karasawa K, Banno S, Endo S, Majima M, Kaname S, Arimura Y, Harigai M. Nation-wide Cohort Study of Remission Induction Therapy using Rituximab in Japanese patients with ANCA-Associated Vasculitis: effectiveness and safety in the first six months. *Mod Rheumatol*. 2022 Dec 8;roac150. doi: 10.1093/mr/roac150. Online ahead of print.
 4. Miyawaki Y, Fujii T, Anan K, Kodera M, Kikuchi M, Sada KE, Nagasaka K, Bando M, Sugiyama H, Kaname S, Harigai M, Tamura N. Concordance between practice and published evidence in the management of ANCA-associated vasculitis in Japan: a cross-sectional web-questionnaire survey. *Mod Rheumatol*. 2022 Oct 1;roac118. doi: 10.1093/mr/roac118. Online ahead of print.
 5. Watanabe R, Oshima M, Nishioka N, Sada KE, Nagasaka K, Akiyama M, Ando T, Higuchi T, Inoue Y, Kida T, Mutoh T, Nakabayashi A, Onishi A, Sakai R, Waki D, Yamada Y, Yajima N, Tamura N, Kaname S, Harigai M. Systematic review and meta-analysis for 2023 clinical practice guidelines of the Japan research committee of the ministry of health, labour, and welfare for intractable vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol*. 2022 Sep 16;roac114. doi: 10.1093/mr/roac114. Online ahead of print.
 6. 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*. 2023 Mar 2;33(2):338-345. doi: 10.1093/mr/roac037.
 7. Fukuoka K, Kishimoto M, Kawakami T, Komagata Y, Kaname S. Plasmapheresis for systemic vasculitis. *Ther Apher Dial* 2022 Jun;26(3):493-506.
 8. 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* 2022;32(2):396-405.
 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* 2022;32: 915-922.
 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;32(3):598-605.
 11. 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.
2. 学会発表（英語・日本語）
 1. 要 伸也：内科的視点の血管炎の診断や治療の進歩. 多科合同シンポジウム：血管炎診療のブレイクスルー 診断、治療の進歩. 第 52 回

日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会, 2022年12月17日, 名古屋.

2. 要 伸也: 免疫・腎疾患における補体の関与と抗補体薬. 第37回日本臨床リウマチ学会, 2022年10月30日, 札幌.
3. 要 伸也: 膠原病に伴う補体介在性TMAの診断と治療(臨床). 第37回日本臨床リウマチ学会, 2022年10月30日, 札幌.
4. 古田俊介: ANCA関連血管炎と補体C5a受容体阻害薬. 第37回日本臨床リウマチ学会, 2022年10月30日, 札幌.
5. 要 伸也: ANCA関連血管炎・腎炎治療の広がりと展望 ANCA関連血管炎の国内外ガイドラインの動向. 第51回日本腎臓学会東部学術大会, 2022年10月23日, 東京.
6. 川嶋 聡子, 川上 貴久, 福岡 利仁, 岸本 暢将, 駒形 嘉紀, 要 伸也: 当院におけるANCA関連腎炎に対するリツキシマブ療法の臨床像の解析. 第65回日本腎臓学会学術総会, 2022年6月12日, 神戸.
7. 川嶋 聡子, 岸本 暢将, 駒形 嘉紀, 要 伸也: ANCA関連血管炎: コホート研究・ケースシリーズ: 当院におけるANCA関連血管炎におけるリツキシマブ療法の8年間の現況. 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2022年4月25日~27日
8. Kawashima S, Kishimoto M, Kawakami T, Fukuoka K, Komagata Y, Kaname S: Analysis of clinical outcomes in ANCA-associated GN treated with rituximab: a single center experience in Japan. The American Society of Nephrology annual meeting, Nov 4-7, 2022, Orland, FD, USA.

H. 知的財産権の出願・登録

該当なし

PAN 全国疫学調査に関する研究

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、PAN 全国疫学調査を実施した。その結果、本邦における PAN 患者数は、2200 人（95%信頼区間：1800-2600）と推計された。二次調査より、男女比は 1：1.4、診断時の平均年齢は 51.8 歳（標準偏差 17.7）であった。診断、臨床症状、治療、予後などを解析し得た。

A. 研究目的

○ 血管炎の病態解明と分類の進歩とともに、従来結節性動脈周囲炎（PN）と診断されていた疾患群から、顕微鏡的多発血管炎（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、結節性多発性動脈炎（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である。

○ これまでに PAN 臨床調査個人票を用いて本邦における PAN 患者の特徴を解析報告してきた。一方、指定難病の基準は重症度分類 3 以上であり、寛解例など医療経済上の利益がなく指定難病登録されていない症例が存在すると推測され、臨床個人調査票を用いた調査では本邦の全体像を捉えられていない可能性がある。

○ そこで、アンケート形式での PAN 全国疫学調査により、本邦における PAN の臨床像を明らかにすることを本研究の目的とする。

B. 研究方法

○ 厚生省研究班作成の「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に従

い、対象診療科（膠原病内科（免疫内科、リウマチ科を含む）（膠原病内科がない場合には一般内科・総合診療科など）、神経内科、皮膚科、小児科）ごとに、次の 4 条件を満たす医療機関を選択した。病床数等により層別化し各層の抽出率を設定した（1. 全病院が対象。2. 抽出率は全体で約 20%。3. 抽出は層化無作為抽出、8 層：① 大学医学部（医科大学）附属病院、② 500 床以上の一般病院、③ 400～499 床の一般病院、④ 300～399 床の一般病院、⑤ 200～299 床の一般病院、⑥ 100～199 床の一般病院、⑦ 99 床以下の一般病院、⑧ とくに患者が集中すると考えられる特別な病院（特別階層病院）。4. 各層の抽出率はそれぞれ 100%、100%、80%、40%、20%、10%、5%、100%）。

○ 抽出した医療機関に、一次調査票を郵送し、2020 年度（2020 年 4 月 1 日から 2021 年 3 月 31 日）に PAN と診断されている入院または通院（新規・再来）患者について調査し、PAN 患者ありの施設には、二次調査票を郵送し、各患者の年齢や各種所見、治療内容等の情報を収集した。

○ 一次調査の結果より、本邦における PAN 推計患者数を算出した。

○ 二次調査結果より、男女比、発症年齢、PAN

の診断、臨床症状、治療、予後を集計解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、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

○一次調査では4148施設のうち2235施設から回答が得られた。PAN患者ありと回答した228施設より報告された合計患者数は868名で、男性392名、女性470名、不詳6名で、患者数の男女比は1:1.2であった。全国のPAN患者数は2200人(95%信頼区間:1800-2600)と推計され、診療科別には膠原病内科、小児科、神経内科、皮膚科がそれぞれ1600人(1300-1900)、20人(10-30)、330人(20-640)、320人(220-430)であった。

○二次調査では147施設から回答が得られ、報告された合計患者数は564名で、男性233名、女性329名、不詳2名で、男女比は1:1.4、診断時の平均年齢は51.8歳(標準偏差17.7)であった。厚生労働省のPAN診断基準によるDefiniteは391例、Probableは140例、うち皮膚動脈炎の診断基準も満たすのは150例で、指定難病受給者証所持数は332名であった。

○診断のために血管造影検査を施行した184名(32.6%)中、有意所見を認めたのは112名(19.9%)、病理学的検査を施行した468名(83.0%)中356名(63.1%)で壊死性血管炎の所見を認めた。生検部位は皮膚が最多で397例、次ぐ筋肉は40例であった。MPO-ANCA陽性は30例(5.3%)、PR3-ANCA陽性は4例(0.7%)であった。

○臨床症状は皮膚症状が451例(80.0%)で最多、次いで骨・関節・筋症状が277例(49.1%)、発熱248例(44.0%)、脳・神経症状が239例(42.4%)であった。

○治療としてはステロイドが529例(93.8%)、ステロイドパルスは117例(20.7%)、免疫抑制薬は434例(77.0%) (アザチオプリン256例、シクロホスファミド211例、メトトレキサート130例)で

投与されていた。

○最重症時の予後不良因子は0点が93名(17.1%)、1点が266例(48.9%)、2点が153例(28.1%)、3点が21例(3.9%)、4点が4例(0.1%)、5点が7例(1.3%)であった。調査時点で治療開始後6ヵ月以上が経過していたのは532例(94.3%)で、うち469例(88.2%)は寛解状態にあった。再燃を経験した症例は239例(44.9%)で、その治療はステロイド増量が204例、免疫抑制薬追加が150例であった。

D. 考察

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

E. 結論

○全国疫学調査の結果は、患者背景については臨床個人調査票解析結果と同様であったが、本研究により全経過中に出現する再燃率や治療の変化等の新規情報が得られた。

F. 健康危険情報

○なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

・Ken-ei Sada, Shinya Kaname, Tomoaki Higuchi, Shunsuke Furuta, Kenji Nagasaka, Toshihiro Nanki, Naotake Tsuboi, Koichi Amano, Hiroaki

- Dobashi, Keiju Hiromura, Masashi Bando, Takashi Wada, Yoshihiro Arimura, Hirofumi Makino, Masayoshi Harigai, for the Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome (JPVAS) and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Validation of new ACR/EULAR 2022 classification criteria for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis using data from cohort studies. *Mod. Rheumatol.* (in press)
- 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. Long-term evaluation of E6011, an Anti-Fractalkine Monoclonal Antibody, in Patients with Rheumatoid Arthritis Inadequately Responding to Biological Disease-modifying Antirheumatic Drugs. *Mod. Rheumatol.* (in press)
- 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. Long-term Safety and Efficacy of E6011, an Anti-Fractalkine Monoclonal Antibody, in Patients with Rheumatoid Arthritis Inadequately Responding to Methotrexate. *Mod. Rheumatol.* (in press)
- Hideto Kameda, Keiichiro Nishida, Toshihiro Nanki, Akira Watanabe, Yukiya Oshima, Shigeki Momohara. Safety and Effectiveness of Certolizumab Pegol in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from a 24-Week Post-Marketing Surveillance Study. *Mod. Rheumatol.* (in press)
- Toshihiro Nanki, Mai Kawazoe, Kiyoko Uno, Wataru Hirose, Hiroaki Dobashi, Hiroshi Kataoka, Toshihide Mimura, Hiroshi Hagino, Hajime Kono. Improvement in glucocorticoid-induced osteoporosis on switching from bisphosphonates to once-weekly teriparatide: a randomized open-label trial. *J Clin. Med.* 12: 292, 2022.
- Wataru Hirose, Masayoshi Harigai, Koichi Amano, Toshihiko Hidaka, Kenji Itoh, Kazutoshi Aoki, Masahiro Nakashima, Hayato Nagasawa, Yukiko Komano, Toshihiro Nanki. Real-world effectiveness and safety of tofacitinib and abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Adv. Pract.* 6: rkac090, 2022.
- Mari Kihara, Takahiko Sugihara, Junichi Asano, Midori Sato, Hiroshi Kaneko, Sei Muraoka, Shiro Ohshima, Toshihiro Nanki. Clinical characteristics of COVID-19 patients with underlying rheumatic diseases in Japan: data from a multicenter observational study using the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Clin. Rheumatol.* 41: 2661-3673, 2022.
- 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.* 32: 915-922, 2022.
- 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.* 32: 846-856, 2022.

・Eri Watanabe, Youhei Sugiyama, Hiroaki Sato, Toshiyuki Imanishi, Akinari Fukuda, Kenjiro Takagi, Tomoyuki Asano, Kiyoshi Migita, Toshihiro Nanki, Shigeru Kotake. An adult-onset Still's disease during pregnancy that delivered a neonate with hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe liver failure requiring liver transplantation: A case report and literature review. *Mod. Rheumatol. Case Rep.* 6: 260-265, 2022.

・Zento Yamada, Junko Nishio, Kaori Motomura, Satoshi Mizutani, Soichi Yamada, Tetuo Mikami, Toshihiro Nanki. Senescence of alveolar epithelial cells impacts the initiation and chronic phase of murine fibrosing interstitial lung disease. *Front. Immunol.* 13: 935114, 2022.

・Kaichi Kaneko, Kotaro Shikano, Mai Kawazoe, Shinichi Kawai, Toshihiro Nanki. Efficacy of denosumab for osteoporosis in patients with rheumatic diseases. *Internal. Med.* 61: 2405-2415, 2022.

2. 学会発表

・南木敏宏。移植医療とCOVID-19。SARS-CoV-2による肺炎の重症化メカニズムとアクテムラの効

果。第56回日本臨床腎移植学会。東京、2023/2。

・南木敏宏。EGPAの臨床症状。第32回日本リウマチ学会関東支部集会。東京、2022/12。

・古川果林、金子開知、田中崇、金地美和、小柴慶子、山田善登、小柴慶子、川添麻衣、西尾純子、南木敏宏。遺伝性肺高血圧症に対し長期エポプロステノール使用中にIgG4関連疾患を発症した1例。第32回日本リウマチ学会関東支部集会。東京、2022/12。

・モデルマウスを用いた関節リウマチに併発する間質性肺炎に関与する細胞老化機構の解明。渡邊萌理、西尾純子、本村香織、山田善登、南木敏宏。第9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、2022/11。

・川添麻衣、南木敏宏、宇野希世子、廣瀬恒、土橋浩章、片岡浩、三村俊英、萩野浩、河野肇。ビスホスホネート製剤投与中のステロイド性骨粗鬆症における、テリパラチド週1回投与製剤への変更効果。第37回日本臨床リウマチ学会。札幌、2022/10。

・山田善登、西尾純子、本村香織、水谷聡、山田壯一、三上哲夫、南木敏宏。2型肺胞上皮細胞の細胞老化は間質性肺炎の発症および進行に関与する。第50回日本臨床免疫学会。東京、2022/10。

・金子開知、南木敏宏、Kyung-Hyun Park-Min。RNAシークエンスによるステロイド性大腿骨頭壊死の病態解明。第40回日本骨代謝学会。岐阜、2022/7。

・小柴慶子、渡邊萌理、田中崇、金地美和、古川果林、山田善登、増岡正太郎、川添麻衣、金子開知、西尾純子、南木敏宏。乳腺病変を合併したIgG4関連疾患の1例。関東リウマチ。東京、2022/7。

・南木敏宏。IL-6阻害療法の現状と展望。第43回日本炎症・再生医学会。兵庫、2022/7。

・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、秋山雄次、松本光世、南木敏宏。Shared

epitope と ACPA がアバタセプトの治療効果に与える影響の検討。第 66 回日本リウマチ学会総会。

横浜、2022/4.

・金子開知、南木敏宏、Kyung-Hyun Park-Min。トランスクリプトーム解析による全身性エリテマトーデスにおけるステロイド性大腿骨頭壊死の病態解明。第 66 回日本リウマチ学会総会。横浜、2022/4.

・山田善登、水谷聡、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 66 回日本リウマチ学会総会。横浜、2022/4.

H. 知的財産権の出願・登録

なし。

ANCA 関連血管炎の診断基準改訂の準備・検討
アメリカリウマチ学会/欧州リウマチ学会新分類基準との比較

研究分担者	佐田憲映	高知大学 医学部 臨床疫学講座 特任教授
	長坂憲治	青梅市立総合病院 リウマチ膠原病科 診療局長
	要 伸也	杏林大学 腎臓・リウマチ膠原病内科学 教授
	針谷正祥	東京女子医科大学 膠原病リウマチ内科学 教授

研究要旨 ANCA 関連血管炎 (AAV) の厚生労働省の診断基準を、米国リウマチ学会 (ACR) /欧州リウマチ学会 (EULAR) の新基準と比較し、改訂の必要性を検討した。厚生労働省の疑い基準を EGPA、MPA、GPA の順に適用すると、ACR/EULAR の新基準を参照基準としたときの分類性能が改善した。分類不能となる症例は少なかったが、腎病変の定義を変更することで更なる改善が期待できる。

A. 研究目的

現在特定疾患の認定に用いられている厚生労働省の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) の診断基準の妥当性の検証は行われていない。

2022 年にアメリカリウマチ学会 (ACR) /欧州リウマチ学会 (EULAR) から MPA, GPA, EGPA の、臨床研究で使用する目的の新分類基準が提案された。この新 ACR/EULAR 分類基準の開発を目的とした研究 DCVAS には、日本人集団も登録されているため、わが国の ANCA 関連血管炎 (AAV) 患者の特徴が反映されていることが期待される。これまでに、我々は、日本人 AAV 集団を対象として、従来疫学研究で用いられてきた分類アルゴリズムとこの ACR/EULAR 新基準の比較検討を行い、新基準で分類不能例が少なくなること、従来のアルゴリズムでは GPA と分類されていた症例が MPA と分類されることを報告した。

今回は、MHLW 基準の妥当性の検証、および改訂の必要性などを評価するために、新 ACR/EULAR 基準と厚生労働省 (MHLW) 基準を比較検討した。

B. 研究方法

1. データベース

2つの全国規模の前向きコホート研究 (RemIT-JAV, RemIT-JAV-RPGN) のデータを使用した RemIT-JAV には、2009年4月から2010年12月までに新たに AAV と診断された患者さん 156 名が登録され、RemIT-JAV-RPGN には 2011年4月から2014年3月までに 321 名が登録された。

2. 臨床的変数

本研究では、先述のデータベースに蓄積されている変数のうち、病歴、先行する好酸球増多、急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) の存在、間質性肺障害 (ILD) の存在、好酸球数、ANCA タイプ (PR3-ANCA

または MPO-ANCA), 組織所見, Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) 2003 を用いた。

3. 疾患分類

本研究では, 患者を AAV の MHLW 基準および ACR/EULAR 2022 新基準に従って分類し直した。ACR/EULAR 2022 基準の一部の項目は十分に評価できなかったため, 代替項目を使用した。

4. 統計解析

厚生労働省の疑診基準および確定 e 基準の感度および特異度は, ACR/EULAR 2022 基準を参照基準として算出した。連続変数はデータ分布に応じて Mann-Whitney U test または Student's t-test を用い, カテゴリー変数は, 適宜カイ二乗検定または Fisher の直接確率検定を用いて比較した。統計的有意性は, $p < 0.05$ とした。すべての統計解析は, Stata (version 17.0) を用いて実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は, 高知医科大学倫理委員会 (2022-120) の承認を得て, ヘルシンキ宣言および「日本における疫学研究の倫理指針」に従って実施した。コホート研究のプロトコルは各参加病院の倫理委員会により承認されている。RemIT-JAV および RemIT-JAV-RPGN 試験は, 大学病院医療情報ネットワーク臨床試験レジストリ (UMIN000001648 および 000005136) に登録した。

C. 研究結果

1. 厚生労働省の基準と ACR/EULAR 2022 年の基準による分類

MHLW 基準では, EGPA 確定を満たす症例が 38 名, 疑診を満たす症例 50 名, MPA 確定を満たす症例が 143 名, 疑診を満たす症例が 365 名, GPA 確定を満たす症例が 164 名, 疑診を満たす症例が 405 名であった。

EGPA と GPA の MHLW 確定基準を重複して満たす症

例は 5 名, MPA と GPA の両方の MHLW 確定基準を重複して満たす症例は 71 名であった。また, MHLW 疑診基準では, EGPA と MPA 基準を重複して満たす症例が 39 名 (EGPA 疑診を満たす症例の 78.0%, MPA 疑診を満たす症例の 10.7%), MPA と GPA 基準を重複して満たす症例は 312 名 (MPA 疑診を満たす症例の 85.5%, GPA 疑診を満たす症例の 77.0%) であった。20 例が 3 つの疑診基準すべてを満たした。登録された全症例のうち 10 人 (2.1%) は, MHLW 疑診基準をいずれも満たさなかった。分類不能症例のうち, ACR/EULAR 2022 の基準により MPA と分類された 3 名の患者では, RPGN 以外の腎症状を有していた。

ACR/EULAR 2022 基準では, EGPA 51 例 (10.7%), GPA 47 例 (9.9%), MPA 361 例 (75.6%) に分類された。29 人 (6.1%) が分類不能であった。GPA と MPA の両方の基準を満たした症例は 8 例, MPA と EGPA の両方の基準を満たした症例は 3 例であった。

2. 厚生労働省基準と ACR/EULAR 2022 年基準との比較

EGPA の ACR/EULAR 2022 基準を参照基準とした場合, MHLW 確定基準の感度と特異度はそれぞれ 72.5% と 99.8%, MHLW 疑診基準の感度と特異度は 88.2% と 98% であった。MHLW 疑診基準の感度を向上させるために, ACR/EULAR 2022 の EGPA の基準を満たすが, MHLW 疑診基準を満たさない 6 例の患者の特徴を検討したところ, 5 例では気管支喘息はなかったが, 血管炎の症状に加えて, 好酸球増多または生検による好酸球性炎症を認めた。

MPA の分類については, MHLW 確定基準の感度と特異度は 37.1% と 92.2%, MHLW 疑診基準の感度と特異度はそれぞれ 91.4% と 69.8% であった。MHLW 疑診基準の特異度を向上させるため, ACR/EULAR 2022 の MPA 基準を満たさない患者の特徴を, MHLW 疑診基準を満たした症例と満たさなかった患者で比較したところ, MPA の ACR/EULAR 2022 基準を満たさないが, MHLW 疑診基準を満たす症例の全例が MPO-ANCA 陽性であったが, そのうちの 25 例 (71%) では好酸球増多を認め, 22 例 (63%) は ACR/EULAR 基

準では EGPA と分類された。

GPA の ACR/EULAR 2022 年基準と比較して、MHLW 確診基準の感度と特異度はそれぞれ 51.5%と 67.4%であったのに対し、MHLW 疑診基準ではそれぞれ 100%と 16.7%であった。MHLW 疑診基準の特異度を改善させる、ACR/EULAR 2022 の GPA の基準を満たさない症例の特徴を、MHLW 疑診基準を満たす患者と満たさない患者で比較したところ、GPA の ACR/EULAR 2022 基準を満たさず、MHLW 疑診基準を満たした 358 例のうち、334 例 (93.1%) が MPO-ANCA 陽性であり、PR3-ANCA 陽性はわずか 10 名 (2.8%) であった。これらの症例は ACR/EULAR 2022 基準では、297 例 (83.0%) が MPA、39 例 (10.9%) が EGPA に分類された。

MHLW 疑診基準により EGPA に分類された 50 例を除外した後、MHLW 疑診基準で MPA に分類されたのは 343 例であった。これらの MPA 症例において、ACR/EULAR 2022 年 MPA 基準と比較した際の感度と特異度は、それぞれ 90.6%と 86.2%であった。EGPA と MPA の MHLW 疑診基準により、50 名を EGPA、343 例を MPA と分類した後、MHLW 疑診基準により、74 例が GPA に分類された。ACR/EULAR 2022 基準と比較した GPA の MHLW 疑診基準の感度と特異度は、それぞれ 76.5%と 91.2%であった。

D. 考察

EGPA の MHLW 疑診基準は、EGPA と他の 2 種類の AAV を比較的良好に区別することができたが、一部の症例で、MPA と EGPA の区別が困難であった。EGPA は、好酸性炎症相と血管炎相の 2 つの病態を有する疾患である。MPO-ANCA は EGPA 患者の 30~50%で陽性と報告されており、ANCA の有無により臨床症状が異なる。MPO-ANCA 陽性の EGPA 患者では腎臓病変の頻度が高く、神経障害や皮膚症状などの症状は MPA と EGPA 患者で共通して見られる。MPO-ANCA 陽性と 1 つの血管炎症状を有した場合、MPA の MHLW 疑診基準では、厚生労働省確約基準を満たすため、

MPO-ANCA 陽性の EGPA は、MPA の MHLW 疑診基準を満たす可能性が高いと考えられる。最終的に EGPA の MHLW 疑診基準を除外してから MPA の MHLW 疑診基準を適用することで MPA 基準の感度と特異度が向上した。

MHLW の GPA 疑診基準では、MPA と GPA を明確に区別できなかった。ACR/EULAR 基準 2022 では、ANCA のタイプが重視されている。GPA の MHLW 基準の 3 項目のうち、1 項目は PR3-ANCA 陽性を含むが、他の 2 つの基準は ANCA 陽性を問わない。また、GPA の MHLW 基準における呼吸器症状は、血痰、咳、呼吸困難などの臨床症状で構成されているが、これらの呼吸器症状は、肺泡出血やILDを有するMPAでもみられる呼吸器症状である。従って、肺泡出血やILDを呈するMPA患者では、このGPAの呼吸器症状の基準を満たす可能性がある。さらに、MPAで高頻度に認める半月体形成性糸球体腎炎もMHLW-GPA基準に含まれる。実際、MHLWのGPA疑診基準に従ってGPAと分類された患者の93%がMPO-ANCA陽性であり、この基準を満たす症例の大半がMPA患者である可能性が高いことが示唆された。結果的に、EGPAとMPAを除外して本基準を適用した場合、特異度が改善した。

腎臓病変の定義を変更することで、分類不能症例を減らせる可能性がある。本研究で分類不能となった患者の中には、RPGN ではない腎活動病変を有する MPO-ANCA 陽性例があり、これらの症例は ACR/EULAR2022 基準では MPA に分類された。RPGN の診断には腎機能の経過情報が必要であり、腎機能変化が特定できない症例では RPGN かどうかの判断が困難であるため、腎臓病変の定義を変更することで、分類不能となる症例を減らすことが出来るかもしれない。

E. 結論

厚生労働省の疑診基準を用いると、AAV 患者の大半は、3 疾患のいずれかに分類できることが分かっ

た。病変の定義を変更することで、さらに分類不能症例を減らすことが出来るかもしれない。また、適用順序を考慮すると、ACR/EULAR 2022の基準と比較的一致する基準であることもわかった。

F. 健康危険情報

既存データを用いた研究のため健康危険情報にあたるものはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

・Validation of new ACR/EULAR 2022 classification criteria for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.
Sada KE, Kaname S, Higuchi T, Furuta S, Nagasaka K, Nanki T, Tsuboi N, Amano K, Dobashi H, Hiromura K, Bando M, Wada T, Arimura Y,

Makino H, Harigai M.

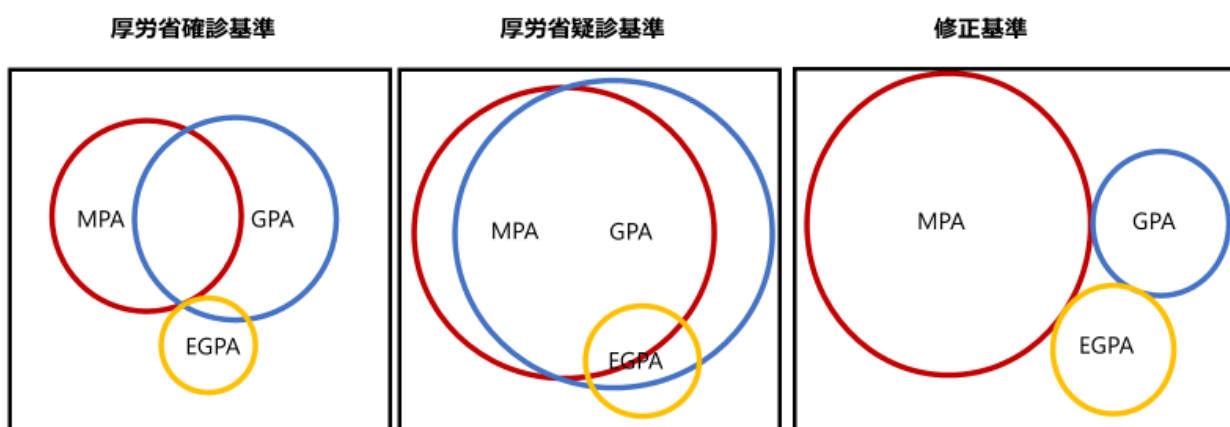
Mod Rheumatol. 2023 Jan 27:road017. doi: 10.1093/mr/road017.

2. 学会発表

- 佐田憲映 ANCA関連血管炎・腎炎のすべて ANCA関連血管炎の分類, 疫学とガイドライン 第51回日本腎臓学会東部学術大会 オンライン開催 2021年9月25日~26日
- 佐田 憲映 ANCA関連血管炎の疫学と臨床的課題. 第72回日本皮膚科学会西部支部学術大会 松山 2020年10月24日~25日

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) の解析

研究分担者 長坂憲治 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 非常勤講師

研究要旨 本邦における顕微鏡的多発血管炎 (MPA) と多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) に対する RTX の有効性及び安全性を評価する目的で本研究が行われた。方法は前向き観察研究で、各施設で RTX を投与された MPA および GPA の全患者が登録された。2 年間の観察期間のうち、6 ヶ月までのデータを分析した。寛解導入療法として RTX を投与された 75 名のうち、53 名が 6 ヶ月目までに寛解を達成し、50 名が 6 ヶ月目の時点で寛解状態であった。治療中、24 名の患者に 38 件の重篤な有害事象 (SAE) が認められ、16 名の患者に 21 件の重篤な感染症 (SI) が認められ、9 名の患者が死亡した。寛解に関連する因子はなかったが、寛解の有・無の各群の比較では、SAE (22.6 vs. 54.5%)、SI (11.3 vs. 45.4%)、死亡 (1.9 vs. 36.4%) で有意差がみられた。SI のハザード比 (95%CI) は、75 歳以上の患者で 3.49 (1.29-9.74)、肺の合併症で 3.53 (1.31-9.53) だった。寛解維持治療の 4 名は 6 ヶ月間寛解を維持した。以上から、MPA および GPA に対する RTX の最長 6 カ月間の有効性と安全性が示された。

A. 研究目的

顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) では寛解導入療法を目的とした多くの臨床試験が行われ、日本、欧州、米国でこれらの疾患の診療ガイドライン (CPG) が策定されている。

リツキシマブ (RTX) は、MPA および GPA の寛解導入療法および維持療法において有効であることが海外の臨床試験で示され、欧米では MPA および GPA の寛解導入療法および維持療法に RTX が一般的に使用されている。RTX は、日本では 2013 年に公知申請により保険適用となったため、臨床試験が行われていなかった。本研究班による 2017 年の AAV 診療ガイドライン (2017 AAV-CPG) では、日本における RTX 治療のエビデンスと臨床経験が不足していることから、寛解導入療法として RTX よりも CY を弱く推奨している。

日本と欧州の AAV の疫学的な相違点があることから、日本の臨床現場における MPA、GPA に対する RTX の有効性と安全性のデータが必要である。このよう

な背景から、本研究班は、多施設共同前向き観察研究として、Remission Induction with Rituximab in Japanese Patients with AAV (RemIRIT) を実施した。ここでは、6 ヶ月までの解析結果を報告する。

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 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。

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 検定が用いた。寛解達成割合と危険因子数の傾向を評価するため、コ克蘭アーミテージ検定を使用した。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。個々の患者からは文書により同意を得た。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うけた。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 カ月までに 17 例が観察中止となった。6 カ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 カ月間、観察が継続された。

2. 患者背景：RTX 開始時の患者背景を表 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/1.73m² 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/m² 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(表 1)。寛解維持治療でも複数の投与方法が認められた。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、プレドニゾン換算で 30 mg/day (25-45)、0.63 mg/kg (0.47-0.93)、3 カ月までの 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 カ月後 12.5mg/day (9-15)、6 カ月後 10mg/day (7-10) であった。

4. 主要アウトカム：寛解導入治療で 6 カ月までに寛解到達した症例は 53 例 (70.7%)、6 カ月時点での寛解は 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 カ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 カ月までに 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 カ月時点では非寛解であった。

②重篤有害事象 (SAE) とその内容：寛解導入治療において、SAE 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 (SI) 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、SAE はなかった。

SAE の内容と件数を表 2 に示した。SI 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。SAE 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。

SI 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/1.73m²) (51.02 versus 36.02)、GC パルス併用割合 (%) (7.5 versus 20.6) に関して両群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、寛解達成、未達成で SAE、SI、死亡の発生割合をみると、SAE (%) (22.6 versus 54.5)、SI (%) (11.3 versus 45.4)、死亡 (%) (1.9 versus 36.4) であり、両群で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 (SI) のリスク因子の検討：寛解導入治療を行った 75 例を、SI あり、SI なし、に分け、患者背景を比較した。SI あり群は、高齢で、呼吸器疾患合併割合が高かった。また、SI 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。リスク因子数と SI の非発生率に関して、2 つのリスク因子をもつ群は、リスク因子なし群、あるいはリスク因子 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 (図 1)。さらに、リスク因子数ごとの寛解到達割合をみると、リスク因子なしでは 35 人中 28 人 (80%)、リスク因子 1 つで 30 人中 21 人 (70%)、リスク因子 2 つで 10 人中 4 人 (40%) となり、リスク因子数の増加と寛解割合の減少に有意な関連を認めた (p=0.02)。なお、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

日本人の MPA、GPA に対する RTX の有効性と安全性に関する知見は限られている。日本人患者を対象としたいくつかの観察研究と、最近では RTX を用いた RCT が報告された。しかし、これらの研究結果は一般化しがたい可能性がある。前者は一部地域に限定された研究であり、後者の RCT は、新規発症を対象とし、治療歴のある患者や重症患者を除外基準していた。一方、本研究は、日本全国の施設において RTX を投与されたすべての患者を登録した実臨床のデータである。

本研究では、参加者の 70.7% が寛解を達成し、これは日本で同時期に実施された RCT の結果と類似している。しかし、本試験の寛解率は、本研究班が以前に実施した RemIT-JAV 観察研究 (86%) より低いことを考慮する必要がある。この差は、RTX の適応例の偏りで説明できるかもしれない。以前は、専門施設でも RTX による治療は珍しく、合併症、CY に抵抗性あるいは不耐の患者に RTX が使用された可能性がある。日本では AAV に対する免疫抑制剤の併

用割合が低いことから、適応バイアスの可能性が支持される。

MPA および GPA の治療では、寛解の達成と維持は主要な目標であるため、寛解阻害因子の特定は重要である。寛解達成と関連する患者特性を特定することはできなかったが、非寛解群では、SAE、SI、死亡の割合が有意に高かった。SI の発生が治療内容に影響し寛解に至らなかった可能性、あるいは治療抵抗性が治療強化に影響し SI の発生や寛解未達成となった可能性が考えられる。寛解未達成の 10 名のうち、9 名が 3 ヶ月目までに SI を発症し、4 名が死亡、1 名が SI により脱落しており、これは前者の可能性を支持すると考えられる。

安全性に関して、本試験の結果は RemIT-JAV 試験の結果 [SI (95 %CI) : 87.6 (67.9-93.6) 、死亡率 (95 %CI) : 14.0 (8.4-22.3)] と一致した。本研究におけるベースラインおよび 6 カ月後の PSL 換算 GC 投与量中央値 (IQR) は、それぞれ 30 mg/日 (25-43) 及び 10 mg/日 (7-10) であったが、RemIT-JAV 試験では 41 mg/日及び 12 mg/日であり、本研究では若干低い GC 投与量であった。トリメトプリム・スルファメトキサゾールの併用率は本研究では 80%と比較的高いにもかかわらず、SI の発生率は両研究で同様であった。このデータから、SI の低減策が必要であることが示唆された。

最近本邦から報告された LoVAS 試験では、RTX +減量 GC 群 (PSL を 0.5 mg/kg/day で開始し 20 週で中止) の SI 発生率は、RTX+高用量 GC 群 (PSL を 1 mg/kg/day で開始) よりも有意に低いことが示された。RTX+高用量 GC 群の 65 例では、6 ヶ月間で 24 例 41 件の SAE、13 例 20 件の SI が描出され、本研究の結果と同様であった。本研究での初期 GC 投与量は LoVAS の高用量 GC 群より少なかったが、6 カ月後の GC 量は LoVAS の高用量 GC 群と同様であった。従って、RTX 併用下では、初期 GC 用量が多くない場合でも、緩徐な GC 減量が感染症増加に寄与する可能性がある。

SI の独立したリスク因子として、「呼吸器疾患

合併あり」および「75 歳以上」が確認された。さらに、リスク因子の増加により SI の発症時期が有意に短縮し、寛解割合が減少することが確認された。これまでに、SI のリスク因子として、高齢、治療開始時の高い疾患活動性、女性性、喫煙、重症 AAV、高 GC 用量が報告されている。しかし、リスク因子の多くは避けることができないものである。複数のリスク因子を有する患者では、安全性を優先し、GC の減量や RTX の治療レジメンの変更も必要であろう。

E. 結論

RTX を開始した MPA および GPA において、6 ヶ月目までの寛解割合は高く、非寛解群では SAE、SI、死亡の割合が有意に高いことが示された。SI の危険因子として、「75 歳以上」および「呼吸器疾患合併あり」が確認された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

・Nagasaka K, Amano K, Dobashi H, Nagafuchi H, Sada KE, Komagata Y, Yamamura M, Kato M, Endo T, Nakaya I, Takeuchi T, Murakawa Y, Sugihara T, Saito M, Hayashi T, Furuta S, Tamura N, Karasawa K, Banno S, Endo S, Majima M, Kaname S, Arimura Y, Harigai M. Nation-wide Cohort Study of Remission Induction Therapy using Rituximab in Japanese patients with ANCA-Associated Vasculitis: effectiveness and safety in the first six months. Mod Rheumatol Online ahead of print.

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録

なし。

表 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 以外の免疫抑制薬併用, %	16.0	50
ST 合剤併用, %	81.3	25
RTX 投与方法		
375mg/m ² ×4, %	53.3	0
1000mg×2, %	4	25
375mg/m ² ×2, %	24	50
375mg/m ² ×1, %	9.3	0
その他, %	9.3	25

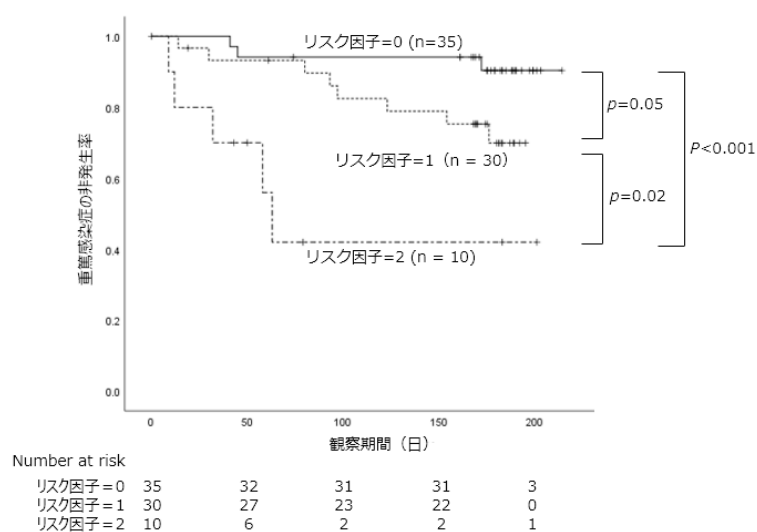
記載のない値は中央値（四分位範囲）で示した。

表2 重篤有害事象の内容と件数、死亡数

RTX と因果関係を否定できない重篤有害事象	患者数 (死亡数)	件数
感染症	15 ^{a, b, c, d, e, f, g, h, i} (4)	20
心筋梗塞	1 ^c	1
大腸癌	1	1
脳梗塞	1 ^c (1)	1
多臓器不全	1 (1)	1
直腸潰瘍	1 ^a	1
RTX と因果関係のない重篤有害事象	患者数 (死亡数)	件数
白血球減少・好中球減少	2	2
発熱性好中球減少症	1 ^j	1
尿路感染症	1 ^j	1
心筋梗塞	1 ^f	1
大腸癌	1 ^f	1
意識障害	1 ^a	1
上部消化管出血	1 (1)	1
原疾患の悪化	2 ^{d, e} (2)	1
尿管結石嵌頓・腎不全	1	1
大腿骨頭壊死	2	2
頰椎症・坐骨神経痛	1 ^b	1

a : 敗血症・直腸潰瘍・意識障害 b : ニューモシスチス肺炎 (PCP) ・B 型肝炎ウイルス再活性化・頰椎症・坐骨神経痛 c : PCP・心筋梗塞・脳梗塞 d : サイトメガロウイルス (CMV) 血症・原疾患の悪化 e : CMV 感染症・原疾患の悪化 f : CMV 感染症・心筋梗塞・大腸癌 g : 大腸菌菌血症・急性腎盂腎炎・被包化膿壊死部への感染 h : 敗血症性ショック・両下肢皮下感染症 i : 帯状疱疹・気管支肺炎 j : 発熱性好中球減少症・尿路感染症

図1 重篤感染症のリスク因子数と重篤感染症の非発生率



厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班
令和4年度 分担研究報告書

MPA・GPA 臨床調査個人票解析に関する研究

研究分担者 長坂憲治 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 非常勤講師

研究要旨 本邦では、顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) の臨床調査個人票がデータベース化されている。本研究では、MPA および GPA に対する治療状況や治療レジメンが前回の調査以降に変化したかどうか把握することを目的とした。2012 年と 2013 年のデータを用いて新規発症の MPA と GPA の患者を抽出し分析した。その結果、治療内容の傾向については、前回調査から明らかな変化は認められなかった。

C. 研究目的

指定難病では毎年臨床調査個人票が記載され多くのデータが蓄積されている。本研究班は 2006 年から 2008 年のデータを用いて顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) の治療内容を調査し、シクロホスファミド (CY) の併用割合は MPA22%、GPA58.5%であることを報告した。

その後、本研究班は JMAAV 研究を遂行し 2010 年に結果を発表した。また、2011 年には診療ガイドライン (2010 AAV-CPG) を発行し、MPA、GPA の治療法の開発と普及を行ってきた。また、日本腎臓学会による急速進行性腎炎症候群 (RPGN) のガイドラインが 2011 年に改訂された (2011 RPGN-CPG)。これらの情報が本邦の MPA、GPA の治療動向を変えたかどうかを確認することは、CPG の遵守だけでなく、普及・実施状況を把握する観点で重要である。そこで、2012 年以降の厚生労働省データベースを用いて全国レベルの臨床現場における治療動向を分析し、JMAAV 研究、2010 AAV-CPG、2011 RPGN-CPG が日本における MPA および GPA の治療を変えることができたかどうかを検討した。

D. 研究方法

2012 および 2013 年度の臨床調査データを用いて厚労省診断基準に合致する新規発症の MPA、GPA を抽出し、人口動態的情報、症状、検査、寛解導入治療内容について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京医科歯科大学 (TMDU) の倫理審査委員会により承認された。データベースは非識別化されているため、登録患者からの個別同意は不要であった。

E. 研究結果

MPA1278 例と GPA215 例が抽出された。これらの患者の特徴は、これまでに報告された日本人 ANCA 関連血管炎 (AAV) 患者の特徴を反映している。MPA は GPA よりも頻度が高く、MPA 患者は 71.7 歳と高齢である。MPA では急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) の合併が 67.3%、間質性肺疾患 (ILD) の合併が 53.9%であり、GPA (32.2%および 13.3%) よりも有意に高かった (各々 $p < 0.001$)。さらに、検査所見では、MPA では GPA よりも血清クレアチニン (Cr) が有意に高かった (2.87 versus 1.58 mg/dL, $p < 0.001$) ことが示された。MPO-ANCA は MPA 患者の 98.2%で陽性であったのに対し、GPA 患者では 31%であった。PR3-ANCA は GPA 患者の 65.6%が

陽性であった。

治療に関して、全例でグルココルチコイド (GC) が投与されていた。MPA の平均初回 GC 用量

(39.8mg/日) は GPA の平均用量 (44.7mg/日) より有意に少なかった ($p < 0.001$) が、MPA 患者での GC パルス療法併用は 51.2% であり、GPA の 40.5% よりも多かった ($p = 0.004$)。CY の使用頻度は、MPA では 22.6% と GPA の 56.3% より有意に少なかった

($p < 0.001$)。また、血漿交換は、利用できる医療施設は限られているが、MPA 患者の 6.8%、GPA 患者の 6.0% に実施された。血液透析は、MPA で 12.3%、GPA で 8.8% であり、両群間に差はなかった。

欠損データのなかった MPA1181 例と GPA205 例を対象に、MPA と GPA における CY の使用に関連する因子を解析した。ロジスティック回帰分析を利用した多変量解析の結果、MPA では、若年、血痰、クレアチニン (Cr) の低下、CRP 値の上昇が CY 使用と関連する独立因子であった (表 1)。Cr の代わりに RPGN を用いた場合、CY の使用との有意な関連は認めなかった。GPA で同じ項目を解析した結果を表 2 に示す。

JMAAV 研究の組み入れ基準を満たした 701 名の MPA について、プロトコル全体の遵守は 42.7% であり、7.5% から 100% の範囲であった (表 3)。最も患者数が多く、JMAAV プロトコルで GC+CY による治療が指定されていた全身型または肺腎型の重症型 ($n = 433$) では、治療遵守はわずか 21.7% であった。プロトコルと異なる治療の内容は、最重症型では血漿交換を実施しなかったこと、全身型や肺腎型を伴う重症型では CY を使用しなかったことである。一方、70 歳以上の臨床グレード I、II の RPGN 型重症型では 86%、GC 単剤治療である軽症型では 90% の遵守が得られた。

D. 考察

日本人の MPA と GPA の特徴は、本研究でも明らかとなった。すなわち、MPA の頻度が高く、MPA 患者

は GPA 患者より高齢であった。このような日本人の MPA、GPA の疫学的特性は、日本独自の CPG の必要性を支持するものである。

治療方針については、前回調査と同様であった。CY は MPA の 22.6%、GPA の 56.3% で使用され、前回調査での 22.2%、56.3% とほぼ同程度であった。GC パルス療法併用割合は、本調査では MPA 51.2%、GPA 40.5% であり、前回調査での 51.2%、38.2% と同程度であった。従って、JMAAV と 2010 AAV-CPG の公表は、2012 年から 2013 年にかけての AAV 治療を変化させなかったと思われる。

CY は MPA 患者において、より若く、より重症の症例に使用されることが示唆された。多変量解析では、CY 使用は、若年、血痰の有無、血清 Cr 値の低下、CRP 値の上昇と関連していることが示された。この点、末期腎不全に直結する血清 Cr 値の上昇は、治療のリスクとベネフィットのバランスから、CY の非使用と関連していた。

GPA では、MPA よりも CY 使用頻度が高かった。この差にはいくつかの理由が考えられる。1) MPA よりも腎障害が少なく年齢も若いので CY を併用しやすいこと、2) MPA と GPA の臨床症状から主治医の専門性が異なること、3) GPA では CY の使用により生命予後が改善するとの報告があること、である。しかし、AAV 症例の約 8 割が CY で治療されている欧州と比較すると、日本では GPA に対する CY の使用割合は高くないと考えられる。

MPA の治療を目的とした JMAAV 研究のプロトコル遵守は、全体では 42.7%、GC+CY の使用が指定されている全身型や肺腎型の重症型では 21.7% にとどまった。これらのデータからも、2012 年、2013 年の治療傾向は、前回調査から変わっていないことがわかった。つまり、JMAAV 研究と 2010 AAV-CPG は、CY 使用の観点では、日本の臨床医の行動を大きくは変化させなかったと言える。その理由として、JMAAV 研究の論文と 2010 AAV-CPG は、現在の CPG のような推奨文を含んでいなかったことが挙げられる。また、普及・実施のための戦略が不十分で

あった可能性もある。この点、最近発表された 2017 AAV-CPG では、推奨文の提示に加え、治療アルゴリズムとレジメンが明確に提案された。また、本研究ではホームページで公開しているほか、学会や患者向け講演会でも紹介している。今後、厚生労働省のデータベースを用いて、2017 年版 AAV-CPG が日本の臨床現場における MPA および GPA の治療に与える影響について調査する必要がある。

JMAAV 研究のプロトコールに比べ、2010 RPGN-CPG の全体のコンプライアンスは 49.7%とやや高いが、それでも不十分である。GC 単剤療法が推奨される条件下でも、12.1~31.6%の症例が GC+CY で治療されていた。これは、一つの疾患に対して 2 種類の CPG が存在することに起因する可能性がある。あるいは、臨床医は、CY の有効性を示す臨床研究や CY を推奨する他国の CPG を参照したのかもしれない。

E. 結論

臨床調査個人票のデータベースを用いて、日本で新たに診断された MPA と GPA の臨床的特徴や治療動向を検証した。リツキシマブやアバコパンなどの新薬の開発により、MPA、GPA の治療戦略は大きな転換期を迎えている。臨床医による治療動向を変えるためには、治療戦略の最適な普及法を検討する必要がある。一方、治療傾向の変化を調べるには、臨床調査個人票のデータベースが有用であることが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

・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 32, 915, 2022

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録

なし。

表1 MPAにおけるCYの使用に関連する因子

	オッズ比	95%CI	p 値
年齢 (1才上昇)	0.97	0.95 - 0.98	<0.001
男性	0.95	0.72 - 1.3	0.747
発熱あり	1.2	0.84 - 1.6	0.381
血痰あり	3.3	2.3 - 4.8	<0.001
血清Cr (1 mg/dL 上昇)	0.95	0.89 - 1.0	0.032
血清CRP (1 mg/dL 上昇)	1.0	1.0 - 1.1	<0.001

表2 GPAにおけるCYの使用に関連する因子

	オッズ比	95%CI	p 値
年齢 (1才上昇)	0.98	0.97 - 1.0	0.09
男性	0.50	0.27 - 0.92	0.03
発熱あり	1.4	0.73 - 2.6	0.32
血痰あり	4.2	1.0 - 5.1	0.04
血清Cr (1 mg/dL 上昇)	1.0	0.91 - 1.2	0.64
血清CRP (1 mg/dL 上昇)	1.0	0.99 - 1.1	0.09

表3 JMAAV研究の組み入れ基準を満たした701名のMPAにおける研究プロトコルの遵守

重症基準	病型	年齢	症例数	CY併用 (%)	JMAAVにおけるプロトコル	遵守 (%)
最重症例			40	40.0	GC+CY+PE ^a	7.5
重症例	全身性血管炎型または肺腎型		433	21.7	GC+CY ^a	21.7
		臨床学的重症度 III・IV の RPGN	< 70 歳	3	66.7	GC+CY ^b
		>= 70 歳	16	25.0	GC-pulse + GC ^c	37.5
	臨床学的重症度 I・II の RPGN	< 70 歳	72	25.0	GC+CY ^b	100
	>= 70 歳	57	14.0	GC	86	
軽症例			80	17.5	GC ^d	90

a GCパルスを考慮 b CYを併用しないこともある。c 経口CY併用も許容される d 経口CYまたはAZAの併用も許容される AZA: アザチオプリン, CY: シクロホスファミド, GC: グルココルチコイド, JMAAV: Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis, PE: 血漿交換, RPGN: 急速進行性腎炎症候群

表4 RPGNを伴うMPAにおける2010 RPGN-CPGの遵守

病型	年齢, 透析	症例数	CY併用 (%)	Protocol regimen	遵守 (%)
臨床学的重症度 III・IV の RPGN	< 70 歳, 透析なし	12	41.7	GC + GC-pulse + CY	41.7
	>= 70 歳 and/or 透析あり	283	26.5	GC + GC-pulse	48.8
臨床学的重症度 I・II の RPGN	< 70 歳, 透析なし	224	31.6	GC + GC-pulse	51.7
	>= 70 歳 and/or 透析あり	322	12.1	GC	49.4

CY: シクロホスファミド, GC: グルココルチコイド, RPGN: 急速進行性腎炎症候群

【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4年度 臨床病理分科会報告

研究分担者：

石津 明洋 北海道大学大学院 保健科学研究院 教授
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 東海国立大学機構 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 北海道腎病理センター 副理事長
鬼丸 満穂 九州大学 病理病態学 助教
倉田 美恵 愛媛大学 医学部 講師
中沢 大悟 北海道大学病院 リウマチ・腎臓内科 助教
武曾 恵理 財) 田府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、PANの皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違、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5件の依頼症例に対し血管炎病理診断コンサルテーションを実施した。人工知能(AI)はPANとCAの画像を83.5%の確度で鑑別した。Grad-CAM解析により、罹患血管そのものよりも、罹患血管周囲の結合組織の状態がPANと皮膚動脈炎の鑑別根拠になる可能性が示唆された。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、これらの所見は大型血管にのみ病変を有するGCA症例のほとんどでも観察された。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。AAVと非AAVの鑑別を行う解析対象全症例について、弾性線維染色を行った。FFPE切片に対するIgA蛍光抗体法は、一次抗体を24時間反応させ、Alexa標識二次抗体を用いた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がModern Rheumatologyに掲載された。

A. 研究目的

実地臨床医ならびに実地病理医の血管炎診療の質を高めることを目的とする。

B. 研究方法

1. 血管炎病理診断コンサルテーションシステムの運用

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) 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
- 2) GCA の大型血管病変の病理学的特徴の解明
- 3) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴の解明
- 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

5 件の依頼症例に対し血管炎病理診断コンサルテーションを実施した (表 1)。

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) 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) は PAN と CA の画像を 83.5% の確度で鑑別した。Grad-CAM 解析により、罹患血管そのものよりも、罹患血管周囲の結合組織の状態が 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】

2) 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带状に拡がる、2) 大動脈栄養血管に沿った炎症所見は乏しく外膜の線維化に乏しい、の 2 点が挙げられ、これらの所見は大型血管にのみ病変を有する GCA 症例のほとんどでも観察された。

【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】

3) 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。AAV と非 AAV の鑑別を行う解析対象全症例について、弾性線維染色を行った。

【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】

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、一次抗体を 24 時間反応させ、Alexa 標識二次抗体を用いた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 が Modern Rheumatology に掲載された。

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ている。また、Expert Perspectives on Pathological Findings in Vasculitis が英文誌に公表されたことは、本

邦のみならず諸外国における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た。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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* 40(4): 691-704, 2022.
- 2) 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* 49: 741-745, 2022.
- 3) Kurahashi S, Toda N, Fujita M, Tanigaki K, Takeoka J, Hirashima H, Muso E, Io K, Sakurai T, Komiya T. Acute Tubulointerstitial Nephritis in Rosai-Dorfman Disease Mimicking IgG4-related Disease. *Intern Med* 61(7): 1027-1032, 2022.
- 4) 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* 11(3): 339-346, 2022.
- 5) Satomi H, Katano H, Kanno H, Kobayashi M, Ohkuma Y, Hashidume N, Usui T, Tsukada S, Ito I. An autopsy case of fulminant myocarditis after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccine inoculation. *Pathol Int* 72(10): 519-524, 2022.
- 6) Yoshinari M, Hattanda F, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A. A novel anti-neutrophil extracellular trap antibody targeting myosin light chain 6 in microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 49(11): 1286-1288, 2022.
- 7) Mase K, Saito C, Usui J, Arimura Y, Nitta K, Wada T, Makino H, Muso E, Hirawa N, Kobayashi M, Yumura W, Fujimoto S, Nakagawa N, Ito T, Yuzawa Y, Matsuo S, Yamagata K. The efficacy and safety of mizoribine for maintenance therapy in patients with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated vasculitis: the usefulness of serum mizoribine monitoring. *Clin Exp Nephrol* 26(11): 1092-1099, 2022.
- 8) Yokouchi Y, Oharaseki T, Asakawa N, Makino H, Takahashi K. Histological studies shed new light on the initiation and characteristics of calcification of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *Cardiovasc Pathol* 61: 107456, 2022.
- 9) Kawakami T, Nakade I, Tamura Y, Ito F, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Typical cutaneous small-vessel vasculitis induced by combined injection of anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibody and anti-LAMP-2 antibody in normal rats. *J Dermatol* 49(12): 1233-1237, 2022.
- 10) Ito F, Oharaseki T, Tsukui D, Kimura Y, Yanagida T, Kishi F, Yamakawa Y, Kameoka Y, Suzuki S, Uno K, Suzuki O, Miura N, Ohno N, Takahashi K, Kono H, Suzuki K. Beneficial effects of anti-apolipoprotein A-2 on an animal model for coronary arteritis in Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 20(1): 119, 2022.
- 11) Yoshinari M, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Arimura Y, Amano K, Yuzawa Y, Sada KE, Atsumi T, Dobashi H, Hasegawa H, Harigai M, Matsuo S, Makino H, Ishizu A. Low disease activity of microscopic polyangiitis in patients with anti-myosin light chain 6 antibody that disrupts actin rearrangement necessary for neutrophil extracellular trap formation. *Arthritis Res Ther* 24(1): 274, 2023.
- 12) Kudo T, Nakazawa D, Watanabe-Kusunoki K, Kanda M, Shiratori-Aso S, Abe N, Nishio S, Koga J, Iwasaki S, Tsuji T,

- Fukasawa Y, Yamasaki M, Watanabe M, Masuda S, Tomaru U, Murakami M, Aratani Y, [Ishizu A](#), Atsumi T. Cyclophilin D regulates NETosis and inflammation in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 75(1): 71-83, 2023.
- 13) [Nakazawa D](#), Takeda Y, Kanda M, Tomaru U, Ogawa H, Kudo T, Shiratori-Aso S, Watanabe-Kusunoki K, Ueda Y, Miyoshi A, Hattanda F, Nishio S, Uozumi R, [Ishizu A](#), Atsumi T. Transcriptional dynamics of granulocytes in direct-response to SARS-CoV-2. *FEBS Open Bio* 13(1): 60-71, 2023.
- 14) [Ishizu A](#), [Kawakami T](#), [Kanno H](#), [Takahashi K](#), [Miyazaki T](#), [Ikeda E](#), [Oharaseki T](#), [Ogawa Y](#), [Onimaru M](#), [Kurata M](#), [Nakazawa D](#), [Muso E](#), Harigai M. [Expert Perspectives on Pathological Findings in Vasculitis](#). *Mod Rheumatol* 33(1): 1-11, 2023.
- 15) [Kawakami T](#), Yokoyama K, Ikeda T, Nishibata Y, Sakiko M, Tomaru U, [Ishizu A](#). Similar deposition of neutrophil extracellular traps in the dermis among COVID-19-associated IgA vasculitis, post-COVID-19 vaccination IgA vasculitis, and COVID-19-unrelated IgA vasculitis. *J Dermatol* (in press)
- 16) [Kawakami T](#), Yokoyama K, Ikeda T, Tomizawa H, Ueki S. The presence of eosinophil extracellular trap cell death in the affected skin of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Dermatol* (in press)
- 17) Ikeda T, Komatsu T, Yokoyama K, [Kawakami T](#). Earlier continuous administration of mepolizumab for EGPA based on cutaneous findings. *J Cutan Immunol Allergy* (in press)
2. 学会発表
- 1) [Ishizu A](#), Taniguchi M, Arai S, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Shimizu T, Sinko W, Nagakura T, Terada Y. Preclinical studies of a novel cathepsin C inhibitor in MPO-ANCA-associated vasculitis model. EULAR 2022, Copenhagen
- 2) [Ishizu A](#). Recent basic studies in ANCA-associated vasculitis. KCR 2022, online
- 3) Nishibata Y, Masuda S, [Nakazawa D](#), Tanaka S, Tomaru U, [Ishizu A](#). Production mechanism of anti-glomerular basement membrane antibody in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. International Vasculitis and ANCA Workshop 2022, online
- 4) [Kawakami T](#), Tamura Y, Dong Y, Yoshinari M, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, [Ishizu A](#). The presence of anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibodies in cutaneous vasculitis: possible involvement in the pathogenesis. International Vasculitis and ANCA Workshop 2022, online
- 5) [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 Behçet's disease. The 19th International Conference on Behçet's Disease 2022. Athens, Greece.
- 6) [Ishizu A](#), [Nakazawa D](#), Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, [Kawakami T](#). SARS-CoV-2-associated vasculopathy and vasculitis – an enigmatic disease. 第 66 回日本リウマチ学会シンポジウム
- 7) 石津明洋. 病理学的視点の血管炎診断の進歩. 第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会シンポジウム
- 8) 石津明洋. ANCA 関連血管炎の病態における補体の役割. 第 32 回日本リウマチ学会関東支部学術集会教育講演
- 9) 高橋 啓, 横内 幸, 大原関利章, 浅川奈々絵, 佐藤若菜, 朝倉久美子, 林紀乃, 屋代真弓, 中村好一. 成人期川崎病冠後遺症の最新情報. 第 24 回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会
- 10) 高橋 啓. 系統的血管炎の病理—大型・中型血管炎の鑑別のポイント—. 第 26 回日本病理学会中部支部スライドセミナー
- 11) 第 27 回日本血管病理研究会ワークショップ: 血管炎コンサルテーションシステムの運用とそこで見いだされた稀少症例・コンサルタントの意見が分かれた症例

症例 1. 血管壁に好酸球浸潤を認める大腸生検組織—血管炎？腸炎？

症例提示と解説 小川弥生

指定発言 上杉憲子

症例 2. 組織構築の異常があるが炎症細胞浸潤がない側頭動脈生検組織—GCA or not?

症例提示と解説 大原関利章

指定発言 池田栄二

- 12) 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. MPO-ANCA 関連血管炎モデルにおける新規好中球機能制御化合物の抑制効果. 第 66 回日本リウマチ学会
- 13) 中出一生, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤チラブルチニブによる MPO-ANCA 関連血管炎誘導モデルの発症抑制. 第 66 回日本リウマチ学会
- 14) 小川帆貴, 横田隼一, 清水智弘, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 岩崎倫政, 石津明洋. 全身性エリテマトーデスへのステロイドパルスが好中球細胞外トラップ形成に及ぼす影響. 第 66 回日本リウマチ学会
- 15) 益田紗季子, 北野翔大, 西端友香, 外丸詩野, 石津明洋. 好中球細胞外トラップに DNase I 抵抗性を付与するタンパクの探索. 第 111 回日本病理学会
- 16) 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. 川崎病血管炎類似マウスモデルにおける Syk 阻害薬 2 剤の血管炎抑制効果の比較検討. 第 58 回日本小児循環器学会総会・学術集会
- 17) 横内 幸, 高橋 啓. 川崎病既往を有する成人突然死例の冠動脈病理. 第 30 回日本心血管インターベンション治療学会
- 18) 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. COVID-19 関連を含む IgA 血管炎皮膚生検標本を使用した Neutrophil Extracellular Traps (NETs) の検証. 第 86 回日本皮膚

科学会東部支部学術大会

- 19) 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. ベーチェット病皮下の血栓性静脈炎における Neutrophil Extracellular Traps の発現. 第 71 回日本アレルギー学会学術大会
- 20) 黒坂祐太, 中下珠緒, 長塚大毅, 片山郁雄, 石川典由, 本島新司, 川上民裕. 多発動脈瘤を合併した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の一例. 第 71 回日本アレルギー学会学術大会
- 21) 川上民裕, 中出一生, 田村宥人, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. 正常ラットに抗 PSPT 抗体と抗 LAMP2 抗体の静脈注射により皮膚血管炎の発症に成功した. 第 73 回日本皮膚科学会中部支部学術大会
- 22) 川上民裕, 董宇鵬, 横山華英, 池田高治. ベーチェット病における抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体の関与. 第 5 回日本ベーチェット病学会
- 23) 川上民裕, 中出一生, 田村宥人, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. 正常ラットにヒストン皮下注射後, 抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体と抗リソソーム膜タンパク質 2 抗体の静脈注射により, 皮膚血管炎の発症に成功した. 第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会
- 24) 大原関利章, 浅川奈々絵, 横内 幸, 三浦典子, 大野尚仁, 高橋 啓. *Candida albicans* 細胞壁多糖で誘導される川崎病血管炎マウスモデルの病理学的特徴と血管炎発症機序. 第 27 回日本血管病理研究会
- 25) 益田紗季子, 西端友香, 外丸詩野, 横山華英, 池田高治, 川上民裕, 石津明洋. COVID-19 発症後および COVID-19 ワクチン接種後 IgA 血管炎の皮膚生検組織における好中球細胞外トラップの沈着—COVID-19 非関連 IgA 血管炎との比較. 第 27 回日本血管病理研究会
- 26) 倉田美恵, 三好 徹, 東 晴彦, 坂上倫久, 井上勝次, 西村 隆, 池田俊太郎, 泉谷裕則, 山口 修,

増本純也. 循環補助用心内留置型ポンプカテーテル Impella 挿入後の大動脈弁尖の病理学的検討.

第27回日本血管病理研究会

H. 知的財産権の出願・登録

なし。

- 27) 小川弥生, 長南新太, 藤田裕美, 山下智久. 尿閉で発症し、腎生検では壊死性動脈炎を認めたサルコイドーシスの1例. 第27回日本血管病理研究会
- 28) 西端友香, 佐藤雅之, 長森恒久, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. 無症候性血尿を呈した抗糸球体基底膜 (GBM) 抗体陽性症例の血清を用いた抗体解析. 第27回日本血管病理研究会
- 29) 川上民裕, 中出一生, 田村宥人, 伊藤吹夕, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. 皮膚血管炎動物モデルの完成. 第27回日本血管病理研究会
- 30) 工藤悠輔, 原花梨, 村山迪史, 加賀早苗, 表原里実, 岩井孝仁, 進藤由衣香, 菊池桃佳, 加藤将, 外丸詩野, 松野吉宏, 石津明洋. 巨細胞性動脈炎の診断に寄与する新たな超音波所見: 生検所見との比較に基づく検討. 第27回日本血管病理研究会
- 31) 小林一博, 酒々井夏子, 岩田浩明, 宮崎龍彦. VEXAS 症候群の一例. 第27回日本血管病理研究会
- 32) 大原関利章, 浅川奈々絵, 横内幸, 高橋啓. 川崎病血管炎モデルにおけるマクロファージ枯渇剤を用いた血管炎誘発活性の検討. 第4回血管炎病因病態研究会
- 33) 宮崎龍彦, 小林一博, 酒々井夏子, 松本宗和, 黒田隆弘. 組換え近交系膠原病モデルに見いだされた皮膚炎・皮膚血管炎ブローンマウスの解析. 第4回血管炎病因病態研究会
- 34) 中出一生, 田村宥人, 橋本芙由, 荒井粋心, 谷口舞, 小川帆貴, 西端友香, 益田紗季子, 中沢大悟, 外丸詩野, 有座夕子, 石津明洋. プルトン型チロシンキナーゼ阻害剤チラブルチニブによる MPO-ANCA 関連血管炎誘導モデルの発症抑制.

表 1. 血管炎病理診断コンサルテーション実績概要

症例	年 齢	性 別	依頼概要	コンサルタント所見	
				A	B
VC051 (令和3年度 未報告分)	32	男	2021年10月 右下肢に疼痛を伴う紅斑 発熱, 体重減少 (4kg/ 月) CRP 上昇 皮膚生検→血管炎?	Necrotizing arteritis, compatible with PAN	Necrotizing arteritis, compatible with PAN
VC052	70	女	2009年9月 労作時息切れ・胸痛 上行弓部大動脈瘤 左鎖骨下動脈瘤 起始部からの左椎骨動脈 閉塞 重症大動脈弁狭窄症 腕頭動脈と胸部大動脈の瘤切除 →血管炎?	Indefinite for vasculitis	Indefinite for vasculitis
VC053	28	男	既往歴: うつ病, 適応障害 2021年10月 右上肢の筋力低下 MRI 左前頭頂葉に病変 CRP 0.05 mg/dl 脳生検→血管炎?	Brain infarction, cannot rule out vasculitis	Brain infarction, cannot rule out vasculitis
VC054	15	男	13歳時から繰り返す発熱 咽頭痛, 腹痛, 筋痛, 結節性紅斑が随 伴 ANCAを含めて自己抗体陰性 皮膚生検, 筋生検→PAN?	Necrotizing angitis, PAN type	PAN type
VC055	61	男	2017年発症の発熱, 強膜炎, 中耳炎, 関節炎, 筋炎 免疫抑制により, 寛解と再燃を繰り返 す PSL 50mg/day 投与下で再燃した 皮膚潰瘍に対し生検→血管炎	実施中	
VC056	8	男	2022年12 両膝両肘関節痛, 発熱, 紅斑 筋膜生検→血管炎?	Indefinite for vasculitis	Indefinite for vasculitis

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班
令和4年度 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 教授
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 東海国立大学機構 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 北海道腎病理センター 副理事長
鬼丸 満穂 九州大学 病理病態学 助教
倉田 美恵 愛媛大学 医学部 講師
中沢 大悟 北海道大学病院 リウマチ・腎臓内科 助教
武曾 恵理 財) 田府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 皮膚筋性動脈に壊死性血管炎をきたす疾患には、結節性多発動脈炎（PAN）と皮膚動脈炎（CA）がある。従来、皮膚生検組織所見のみから両者を鑑別することは困難であるとされてきた。本研究では、人工知能（AI）が両者を鑑別できるか検討し、鑑別できる場合には、AIが画像のどこに着目したかを知ることが目的とした。臨床的に診断が確定しているCAの生検画像93枚、PANの生検画像19枚を用いた。このうち、CAの画像85枚とPANの画像17枚を正解としてAIに学習させ、学習に用いたものとは別のCAまたはPANの画像を鑑別させた。また、同じテスト画像を経験年数の異なる15名の病理医が診断した。学習済みAIを用いてGrad-CAM解析を行った。テスト画像に対するAIの正解率は83.5%であった。同じ画像に対する病理医の正診率は、経験年数に応じて上昇したものの、AIには及ばなかった。Grad-CAM解析では、罹患血管そのものよりも、罹患血管周囲の脂肪組織がヒートマップ表示された。CAとPANを鑑別するために、罹患血管そのものよりも、罹患血管周囲の脂肪組織が鑑別根拠になる可能性が示唆された。上記病理医15名のうち、11名がGrad-CAM解析の結果を参照した後、新たなテスト画像を用いてPANとCAの鑑別を試みたところ、Grad-CAM解析の結果を参照する前よりも後の方が、正診率が有意に高かった。

A. 研究目的

皮膚筋性動脈に壊死性血管炎をきたす疾患には、結節性多発動脈炎（PAN）と皮膚動脈炎（CA）がある。従来、皮膚生検組織所見のみから両者を鑑別することは困難であるとされてきた。本研究では、人工知能（AI）が両者を鑑別できるか検討し、鑑別できる場合には、AIが画像のどこに着目したかを知ることを目的とした。

B. 研究方法

臨床的に診断が確定しているCAの生検画像93枚、PANの生検画像19枚を用いた。このうち、CAの画像85枚とPANの画像17枚を正解（トレーニング画像）としてAIに学習させ、学習に用いたものとは別のCAまたはPANの画像（テスト画像）を鑑別させた。また、同じテスト画像を経験年数の異なる15名の病理医が診断した。また、上記病理医15名のうち、11名がGrad-CAM解析の結果を参照した後、新たなテスト画像を用いてPANとCAの鑑別を試みた。

（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

トレーニング画像に対するAIの正解率は99.2%、テスト画像に対する正解率は83.5%であった（図1）。同じテスト画像に対する病理医の正診率は、経験年数に応じて上昇したものの、AIには及ばなかった（図2）。Grad-CAM解析では、罹患血管そのものよりも、罹患血管周囲の脂肪組織がヒートマップ表示された（図3）。上記病理医15名のうち、11名がGrad-CAM解析の結果を参照した後、新たなテスト画像を用いてPANとCAの鑑別を試みたところ、Grad-CAM解析の結果を参照する前よりも後の方が、正診率が有意に高かった（図4）。

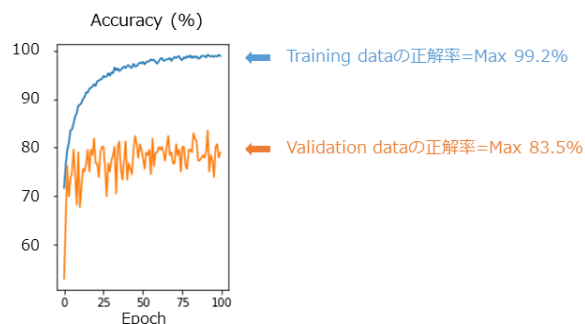


図1. AIによるPANとCAの鑑別

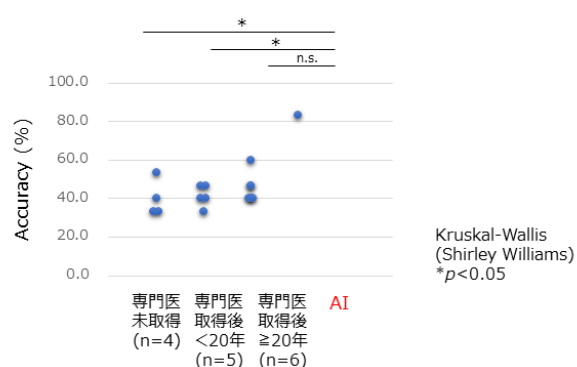


図2. 病理医によるPANとCAの鑑別

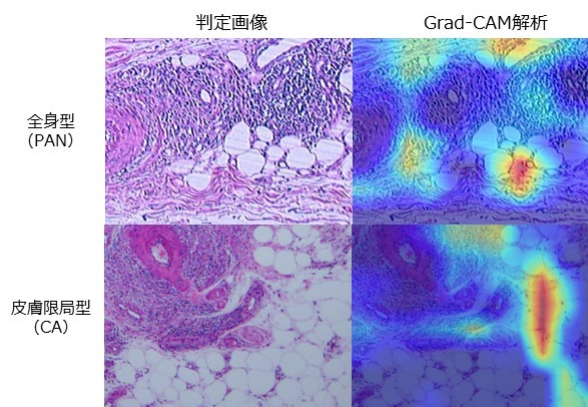


図3. Grad-CAM解析結果

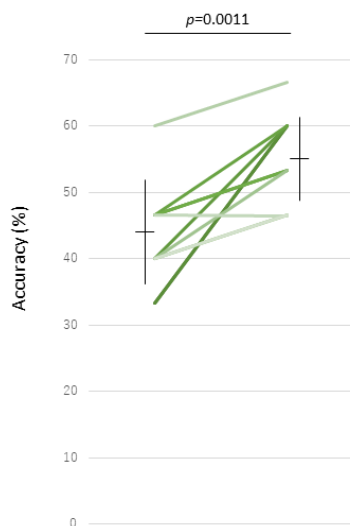


図 4. Grad-CAM 解析結果参照後の病理医の正診率上昇

D. 考察

CA と PAN を鑑別するために、罹患血管そのものよりも、罹患血管周囲の脂肪組織が両者の鑑別根拠になる可能性が示唆された。AI の鑑別手法を学ぶことにより、病理医の診断精度が向上する余地があることが実証された。

E. 結論

AI は 83.5% の確度で PAN と CA の皮膚生検画像を鑑別した。罹患血管そのものよりも、罹患血管周囲の脂肪組織が鑑別根拠になる。AI の鑑別手法を学ぶことにより、病理医の診断精度が向上する余地がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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* 40(4): 691-704, 2022.

- 2) 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* 49: 741-745, 2022.
- 3) Kurahashi S, Toda N, Fujita M, Tanigaki K, Takeoka J, Hirashima H, Muso E, Io K, Sakurai T, Komiya T. Acute Tubulointerstitial Nephritis in Rosai-Dorfman Disease Mimicking IgG4-related Disease. *Intern Med* 61(7): 1027-1032, 2022.
- 4) 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* 11(3): 339-346, 2022.
- 5) Satomi H, Katano H, Kanno H, Kobayashi M, Ohkuma Y, Hashidume N, Usui T, Tsukada S, Ito I. An autopsy case of fulminant myocarditis after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccine inoculation. *Pathol Int* 72(10): 519-524, 2022.
- 6) Yoshinari M, Hattanda F, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A. A novel anti-neutrophil extracellular trap antibody targeting myosin light chain 6 in microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 49(11): 1286-1288, 2022.
- 7) Mase K, Saito C, Usui J, Arimura Y, Nitta K, Wada T, Makino H, Muso E, Hirawa N, Kobayashi M, Yumura W, Fujimoto S, Nakagawa N, Ito T, Yuzawa Y, Matsuo S, Yamagata K. The efficacy and safety of mizoribine for maintenance therapy in patients with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated vasculitis: the usefulness of serum mizoribine monitoring *Clin Exp Nephrol* 26(11): 1092-1099, 2022.

- 8) Yokouchi Y, [Oharaseki T](#), Asakawa N, Makino H, [Takahashi K](#). Histological studies shed new light on the initiation and characteristics of calcification of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *Cardiovasc Pathol* 61: 107456, 2022.
- 9) [Kawakami T](#), Nakade I, Tamura Y, Ito F, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, [Ishizu A](#). Typical cutaneous small-vessel vasculitis induced by combined injection of anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibody and anti-LAMP-2 antibody in normal rats. *J Dermatol* 49(12): 1233-1237, 2022.
- 10) Ito F, [Oharaseki T](#), Tsukui D, Kimura Y, Yanagida T, Kishi F, Yamakawa Y, Kameoka Y, Suzuki S, Uno K, Suzuki O, Miura N, Ohno N, [Takahashi K](#), Kono H, Suzuki K. Beneficial effects of anti-apolipoprotein A-2 on an animal model for coronary arteritis in Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 20(1): 119, 2022.
- 11) Yoshinari M, Nishibata Y, Masuda S, [Nakazawa D](#), Tomaru U, Arimura Y, Amano K, Yuzawa Y, Sada KE, Atsumi T, Dobashi H, Hasegawa H, Harigai M, Matsuo S, Makino H, [Ishizu A](#). Low disease activity of microscopic polyangiitis in patients with anti-myosin light chain 6 antibody that disrupts actin rearrangement necessary for neutrophil extracellular trap formation. *Arthritis Res Ther* 24(1): 274, 2023.
- 12) Kudo T, [Nakazawa D](#), Watanabe-Kusunoki K, Kanda M, Shiratori-Aso S, Abe N, Nishio S, Koga J, Iwasaki S, Tsuji T, Fukasawa Y, Yamasaki M, Watanabe M, Masuda S, Tomaru U, Murakami M, Aratani Y, [Ishizu A](#), Atsumi T. Cyclophilin D regulates NETosis and inflammation in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 75(1): 71-83, 2023.
- 13) [Nakazawa D](#), Takeda Y, Kanda M, Tomaru U, Ogawa H, Kudo T, Shiratori-Aso S, Watanabe-Kusunoki K, Ueda Y, Miyoshi A, Hattanda F, Nishio S, Uozumi R, [Ishizu A](#), Atsumi T. Transcriptional dynamics of granulocytes in direct-response to SARS-CoV-2. *FEBS Open Bio* 13(1): 60-71, 2023.
- 14) [Ishizu A](#), [Kawakami T](#), [Kanno H](#), [Takahashi K](#), [Miyazaki T](#), [Ikeda E](#), [Oharaseki T](#), [Ogawa Y](#), [Onimaru M](#), [Kurata M](#), [Nakazawa D](#), [Muso E](#), Harigai M. [Expert Perspectives on Pathological Findings in Vasculitis](#). *Mod Rheumatol* 33(1): 1-11, 2023.
- 15) [Kawakami T](#), Yokoyama K, Ikeda T, Nishibata Y, Sakiko M, Tomaru U, [Ishizu A](#). Similar deposition of neutrophil extracellular traps in the dermis among COVID-19-associated IgA vasculitis, post-COVID-19 vaccination IgA vasculitis, and COVID-19-unrelated IgA vasculitis. *J Dermatol* (in press)
- 16) [Kawakami T](#), Yokoyama K, Ikeda T, Tomizawa H, Ueki S. The presence of eosinophil extracellular trap cell death in the affected skin of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Dermatol* (in press)
- 17) Ikeda T, Komatsu T, Yokoyama K, [Kawakami T](#). Earlier continuous administration of mepolizumab for EGPA based on cutaneous findings. *J Cutan Immunol Allergy* (in press)
2. 学会発表
- 1) [Ishizu A](#), Taniguchi M, Arai S, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Shimizu T, Sinko W, Nagakura T, Terada Y. Preclinical studies of a novel cathepsin C inhibitor in MPO-ANCA-associated vasculitis model. *EULAR 2022, Copenhagen*
- 2) [Ishizu A](#). Recent basic studies in ANCA-associated vasculitis. *KCR 2022, online*
- 3) Nishibata Y, Masuda S, [Nakazawa D](#), Tanaka S, Tomaru U, [Ishizu A](#). Production mechanism of anti-glomerular basement membrane antibody in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *International Vasculitis and ANCA Workshop 2022, online*
- 4) [Kawakami T](#), Tamura Y, Dong Y, Yoshinari M, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, [Ishizu A](#). The

- presence of anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibodies in cutaneous vasculitis: possible involvement in the pathogenesis. International Vasculitis and ANCA Workshop 2022, online
- 5) 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 Behçet's disease. The 19th International Conference on Behçet's Disease 2022. Athens, Greece.
- 6) Ishizu A, Nakazawa D, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Kawakami T. SARS-CoV-2-associated vasculopathy and vasculitis – an enigmatic disease. 第66回日本リウマチ学会シンポジウム
- 7) 石津明洋. 病理学的視点の血管炎診断の進歩. 第52回日本皮膚免疫アレルギー学会シンポジウム
- 8) 石津明洋. ANCA 関連血管炎の病態における補体の役割. 第32回日本リウマチ学会関東支部学術集会教育講演
- 9) 高橋啓, 横内幸, 大原関利章, 浅川奈々絵, 佐藤若菜, 朝倉久美子, 林紀乃, 屋代真弓, 中村好一. 成人期川崎病冠後遺症の最新情報. 第24回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会
- 10) 高橋啓. 系統的血管炎の病理—大型・中型血管炎の鑑別のポイント—. 第26回日本病理学会中部支部スライドセミナー
- 11) 第27回日本血管病理研究会ワークショップ：血管炎コンサルテーションシステムの運用とそこで見いだされた稀少症例・コンサルタントの意見が分かれた症例
 症例1. 血管壁に好酸球浸潤を認める大腸生検組織—血管炎？腸炎？
 症例提示と解説 小川弥生
 指定発言 上杉憲子
 症例2. 組織構築の異常があるが炎症細胞浸潤がない側頭動脈生検組織—GCA or not?
 症例提示と解説 大原関利章
- 指定発言 池田栄二
- 12) 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. MPO-ANCA 関連血管炎モデルにおける新規好中球機能制御化合物薬の抑制効果. 第66回日本リウマチ学会
- 13) 中出一生, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤チラブルチニブによる MPO-ANCA 関連血管炎誘導モデルの発症抑制. 第66回日本リウマチ学会
- 14) 小川帆貴, 横田隼一, 清水智弘, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 岩崎倫政, 石津明洋. 全身性エリテマトーデスへのステロイドパルスが好中球細胞外トラップ形成に及ぼす影響. 第66回日本リウマチ学会
- 15) 益田紗季子, 北野翔大, 西端友香, 外丸詩野, 石津明洋. 好中球細胞外トラップに DNase I 抵抗性を付与するタンパクの探索. 第111回日本病理学会
- 16) 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. 川崎病血管炎類似マウスモデルにおける Syk 阻害薬 2 剤の血管炎抑制効果の比較検討. 第58回日本小児循環器学会総会・学術集会
- 17) 横内幸, 高橋啓. 川崎病既往を有する成人突然死例の冠動脈病理. 第30回日本心血管インターベンション治療学会
- 18) 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. COVID-19 関連を含む IgA 血管炎皮膚生検標本を使用した Neutrophil Extracellular Traps (NETs) の検証. 第86回日本皮膚科学会東部支部学術大会
- 19) 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. ベーチェット病皮下の血栓性静脈炎における Neutrophil Extracellular Traps の発現. 第71回日本アレルギー学会学術大会
- 20) 黒坂祐太, 中下珠緒, 長塚大毅, 片山郁雄, 石川典

- 由, 本島新司, 川上民裕. 多発動脈瘤を合併した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の一例. 第71回日本アレルギー学会学術大会
- 21) 川上民裕, 中出一生, 田村宥人, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. 正常ラットに抗 PSPT 抗体と抗 LAMP2 抗体の静脈注射により皮膚血管炎の発症に成功した. 第 73 回日本皮膚科学会中部支部学術大会
- 22) 川上民裕, 董 宇鵬, 横山華英, 池田高治. ベーチェット病における抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体の関与. 第 5 回日本ベーチェット病学会
- 23) 川上民裕, 中出一生, 田村宥人, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. 正常ラットにヒストン皮下注射後, 抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体と抗リソソーム膜タンパク質 2 抗体の静脈注射により, 皮膚血管炎の発症に成功した. 第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会
- 24) 大原関利章, 浅川奈々絵, 横内 幸, 三浦典子, 大野尚仁, 高橋 啓. *Candida albicans* 細胞壁多糖で誘導される川崎病血管炎マウスモデルの病理学的特徴と血管炎発症機序. 第 27 回日本血管病理研究会
- 25) 益田紗季子, 西端友香, 外丸詩野, 横山華英, 池田高治, 川上民裕, 石津明洋. COVID-19 発症後および COVID-19 ワクチン接種後 IgA 血管炎の皮膚生検組織における好中球細胞外トラップの沈着—COVID-19 非関連 IgA 血管炎との比較. 第 27 回日本血管病理研究会
- 26) 倉田美恵, 三好 徹, 東 晴彦, 坂上倫久, 井上勝次, 西村 隆, 池田俊太郎, 泉谷裕則, 山口修, 増本純也. 循環補助用心内留置型ポンプカテーテル *Impella* 挿入後の大動脈弁尖の病理学的検討. 第 27 回日本血管病理研究会
- 27) 小川弥生, 長南新太, 藤田裕美, 山下智久. 尿閉で発症し、腎生検では壊死性動脈炎を認めたサルコイドーシスの 1 例. 第 27 回日本血管病理研究会
- 28) 西端友香, 佐藤雅之, 長森恒久, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. 無症候性血尿を呈した抗糸球体基底膜 (GBM) 抗体陽性症例の血清を用いた抗体解析. 第 27 回日本血管病理研究会
- 29) 川上民裕, 中出一生, 田村宥人, 伊藤吹夕, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. 皮膚血管炎動物モデルの完成. 第 27 回日本血管病理研究会
- 30) 工藤悠輔, 原 花梨, 村山迪史, 加賀早苗, 表原里実, 岩井孝仁, 進藤由衣香, 菊池桃佳, 加藤 将, 外丸詩野, 松野吉宏, 石津明洋. 巨細胞性動脈炎の診断に寄与する新たな超音波所見: 生検所見との比較に基づく検討. 第 27 回日本血管病理研究会
- 31) 小林一博, 酒々井夏子, 岩田浩明, 宮崎龍彦. VEXAS 症候群の一例. 第 27 回日本血管病理研究会
- 32) 大原関利章, 浅川奈々絵, 横内 幸, 高橋 啓. 川崎病血管炎モデルにおけるマクロファージ枯渇剤を用いた血管炎誘発活性の検討. 第 4 回血管炎病因病態研究会
- 33) 宮崎龍彦, 小林一博, 酒々井夏子, 松本宗和, 黒田隆弘. 組換え近交系膠原病モデルに見いだされた皮膚炎・皮膚血管炎ブローンマウスの解析. 第 4 回血管炎病因病態研究会
- 34) 中出一生, 田村宥人, 橋本芙由, 荒井粹心, 谷口 舞, 小川帆貴, 西端友香, 益田紗季子, 中沢大悟, 外丸詩野, 有座夕子, 石津明洋. ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤チラブルチニブによる MPO-ANCA 関連血管炎誘導モデルの発症抑制. 第 4 回血管炎病因病態研究会

H. 知的財産権の出願・登録
なし

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

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。

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、T細胞サブセット (Th1, Th2, Th17, Treg) の分化特異的な転写因子 (T-bet, GATA-3, ROR γ t, Foxp3) の免疫組織化学を用いて、浸潤する炎症細胞の機能的な phenotype の検討を試みた。C-GCA with EECI 症例の側頭動脈生検検体では、それぞれ陽性 T細胞を検出できたが (図 1)、大動脈病変手術検体では T-bet 陽性細胞のみの検出にとどまった (図 2)。また、EC-GCA 相当の 4 例の大動脈病変 (手術あるいは剖検検体) では 4 種の免疫組織化学とも明瞭な陽性細胞の確認には至らなかった。種々の抗原賦活法も試みたが改善はみられなかった。

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。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。

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、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。

本研究では大型血管炎病変における浸潤細胞の解析には至らなかった。手術検体や剖検検体での不調は検体の固定時間の問題、また過去の症例を収集した研究であるため、抗原性保存に劣る固定液を使用していた可能性などが推察される。この点は、本研究のように過去の症例を収集して免疫組織化学による検討を試みる場合の隘路となる可能性が考えられた。

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。高安動脈炎と GCA の異同についての議論では、今回明らかになった病理組織像の差異に加えて、病因に関連する可能性のある局所の浸潤免疫

細胞の差異についても検討する必要があると考えられるが、この点は今後の課題である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

3. Satomi H, Katano H, Kanno H, Kobayashi M, Ohkuma Y, Hashidume N, Usui T, Tsukada S, Ito I. An autopsy case of fulminant myocarditis after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccine inoculation. *Pathol Int* 72(10): 519-524, 2022.
4. Ishizu A, Kawakami T, Kanno H, Takahashi K, Miyazaki T, Ikeda E, Oharaseki T, Ogawa Y, Onimaru M, Kurata M, Nakazawa D, Muso E, Harigai M, for the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare for Intractable Vasculitis. Expert perspectives on pathological findings in vasculitis. *Mod Rheumatol* 33(1): 1-11, 2023.

H. 知的財産権の出願・登録

なし。

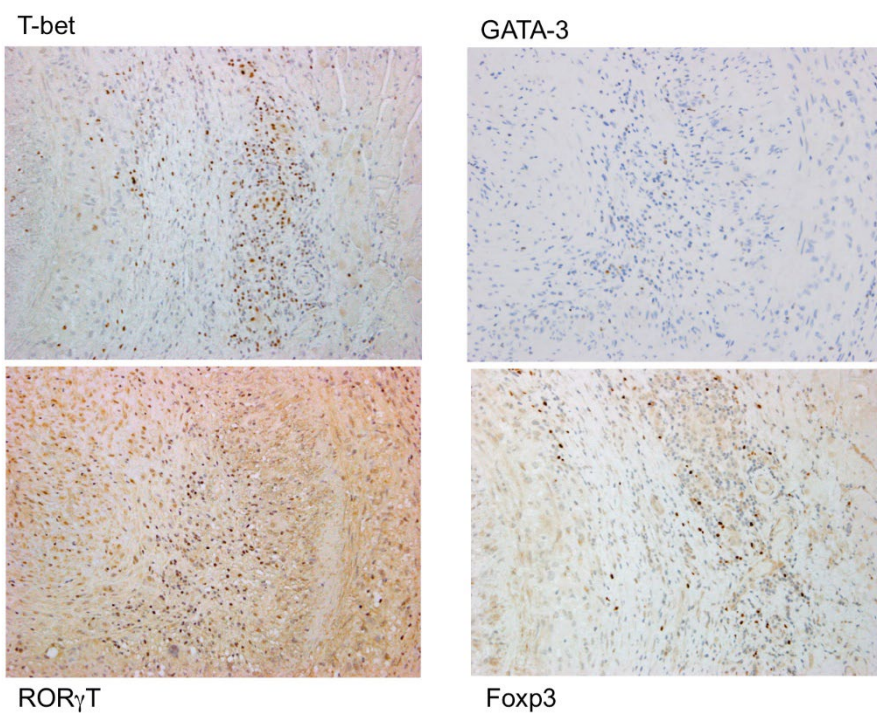


図1. C-GCA with EECI 側頭動脈生検の免疫組織化学

4種の転写因子とも、一部浸潤リンパ球の核に陽性所見が確認される。T-bet 及び ROR γ T 陽性細胞が比較的多く認められる。

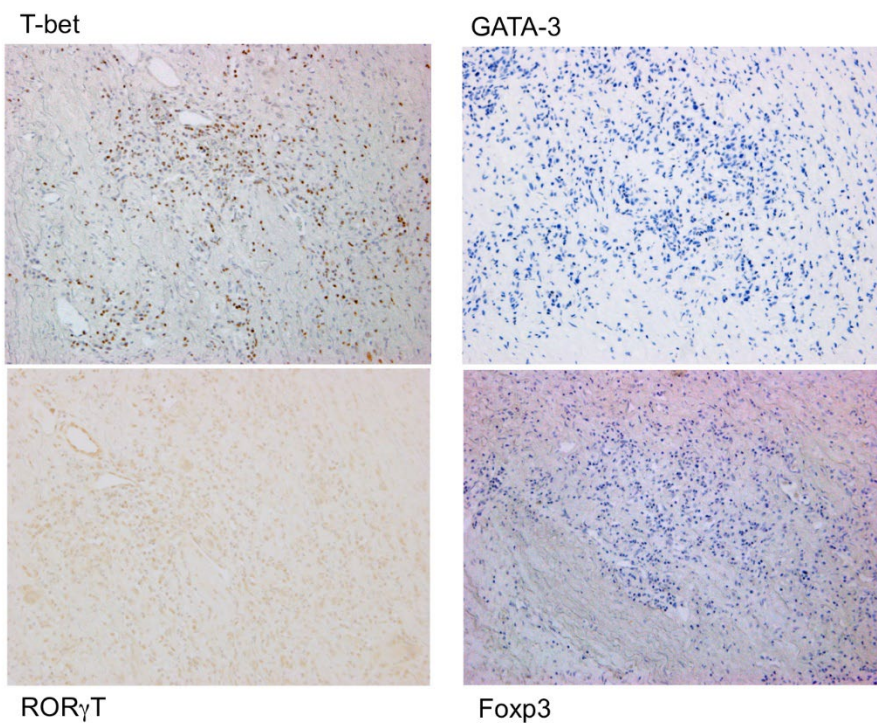


図2. C-GCA with EECI 大動脈解離切除標本の免疫組織化学

4種の転写因子中 T-bet の免疫組織化学でのみ、核に陽性所見が確認される。

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
分担研究報告書

令和4年度 臨床病理分科会活動報告

AAVの上気道生検組織の病理学的特徴の解明

研究分担者：

宮崎 龍彦 東海国立大学機構 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 保健科学研究所 教授

研究協力者：

小川 弥生 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 リウマチ・腎臓内科 助教
武曾 恵理 財) 田附興風会医学研究所北野病院 腎臓内科 客員研究員
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

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て組織像をシェアし、最終解析中である。

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、致命的になったりすることもある。GPAが鼻、耳、眼、上気道および肺の壊死性肉芽腫性病変、全身の中小血管の壊死性肉芽腫性血管炎、腎の壊死性半月体形成性腎炎をトリアスとするが、GPAに伴う中耳炎では顔面神経麻痺や肥厚性硬膜炎を合併することが多い。また、MPO-ANCA陽性で急激に進行する感音性難聴や顔面神経麻痺を

伴う中耳炎もある。これら ANCA 関連血管炎に伴う中耳炎を 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 (図 1a)、2)筋性動・静脈の閉塞の有無 (図 1b) を正の相関を示す組織学的パラメーター候補、3)浮腫 (図 1c)、4)好酸球浸潤 (図 1d)、5)形質細胞浸潤 (図 1d) 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 (図 2)。

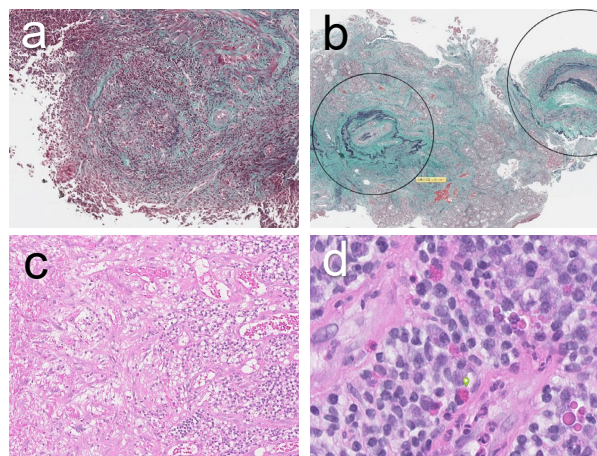


図 1 組織学的診断マーカー候補 筋性血管の血管炎 (a)、筋性動静脈の閉塞性病変 (b)、浮腫 (c)、好酸球浸潤 (矢印)、形質細胞浸潤 (矢頭) (d)

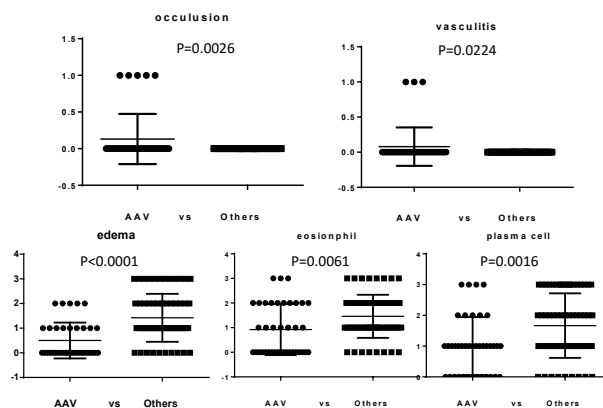


図 2 各組織学的パラメーターのスコア

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。(図 3)

All OMAAV			OMAAV Group 1			OMAAV Group 2		
28 女	901111	1	28 女	901111	1	49 女	1303668	1,7
49 男	1303668	1,7				59 男	804559	1
55 男	1501631	1				56 女	1501617	1
56 男	1505641	1	56 男	1505641	1			
59 女	904735	1				59 女	904735	1
59 男	1705585	1	59 男	1705585	1			
62 男	1406569	1,2				62 男	1406569	1,2
63 男	1504163	1,2	63 男	1504163	1,2			
63 男	1600198	2, A, B				63 男	1600198	
64 男	1604597	1	64 男	1604597	1			
70 男	1303578	1				70 男	1303578	1
73 女	1602170	1	73 女	1602170	1			
76 男	1300195	1				76 男	1300195	1
81 男	1607788	1,2	81 男	1607788	1,2			
82 女	1504033	1				82 女	1504033	1
88 女	1400568	1	88 女	1400568	1			
63,47699			63,375			63,55566		

All nonOMAAV			nonOMAAV Group 1			nonOMAAV Group 2		
37 女	1701299	1	39 男	1701299	1	37 女	1701299	1
53 女	904896	1	53 女	904896	1			
56 女	901091	1,2				56 女	901091	1,2
56 女	1605977	1	56 女	1605977	1			
60 女	1604995	1				60 女	1604995	1
64 女	1304143	1,2	64 女	1304143	1,2			
64 女	1602085	1				64 女	1602085	1
68 女	1506691	1	68 女	1506691	1			
72 男	1705011	1,5	72 男	1705011	1,5			
79 男	1605720	1				79 男	1605720	1
58,81818 男3			58,782			59,2 男1		
68			64			64		

図3 OMAAV 症例と non-OMAAV 症例の training group / studying group へのグループ分け

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、training set 評価用の解説ビデオを作成し、WG メンバーに配布し、現在 validation を進行中である。

D. 考察

組織学的診断マーカーの候補となる所見について、筋性動静脈の活動性のある血管炎、筋性動静脈の閉塞～瘢痕様変化についてはこの疾患がもともと ANCA associated vasculitis であることから自明の理である。おそらく他施設間の validation において、有意なマーカーとして統計学的妥当性が証明されることが予測される。

一方で、negative な組織学的診断マーカー候補となった浮腫、形質細胞浸潤、好酸球浸潤については、陰性対照症例に多くの好酸球性副鼻腔炎による鼻ポリープが含まれていたことがその要因の一つであると考えられる。一方で、実際の OMAAV 症例の組織像を考察すると、その多くは強いリンパ球・組織球・好中球浸潤を伴う肉芽腫性炎を特徴としており、これら negative な組織学的診断マーカー候補に

についても validation において有意な統計学的所見を得られることが予測される。

これらの結果から導き出される組織学的診断マーカーを今後、OMAAV の診断基準に反映させられることが期待される。

E. 結論

OMAAV の組織学的診断マーカー探索を行った。その結果、positive な診断パラメーター候補として筋性動静脈の活動性血管炎、筋性動静脈の閉塞・瘢痕様変化が、negative な診断パラメーター候補として浮腫、好酸球浸潤、形質細胞浸潤が見いだされた。validation を経て、OMAAV の診断基準への反映が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tozaki N., Tawada C., Niwa H., Mizutani Y., Shu E., Kawase A., Miwa Y., Ohnishi H., Sasai H., Miyako K., Hosokawa J., Kato A., Kobayashi K., Miyazaki T., Shirakami Y., Shimizu M., Iwata H. A case of VEXAS syndrome (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) with decreased oxidative stress levels after oral prednisone and tocilizumab treatment. *Front Med (Lausanne)*.9:1046820, 2022. doi: 10.3389/fmed.2022.1046820
- 2) 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* 40(4): 691-704, 2022. doi: 10.55563/clinexp Rheumatol/60q9du.
- 3) 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* 11(3): 339-346, 2022. doi: 10.1007/s13730-021-00682-y.
- 4) Yoshinari M, Hattanda F, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A. A novel anti-neutrophil extracellular trap antibody targeting myosin light chain 6 in microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 49(11): 1286-1288, 2022. doi: 10.3899/jrheum.211266.
- 5) Kawakami T, Nakade I, Tamura Y, Ito F, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Typical cutaneous small-vessel vasculitis induced by combined injection of anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibody and anti-LAMP-2 antibody in normal rats. *J Dermatol* 49(12): 1233-1237, 2022. doi: 10.1111/1346-8138.
- 6) Yoshinari M, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Arimura Y, Amano K, Yuzawa Y, Sada KE, Atsumi T, Dobashi H, Hasegawa H, Harigai M, Matsuo S, Makino H, Ishizu A. Low disease activity of microscopic polyangiitis in patients with anti-myosin light chain 6 antibody that disrupts actin rearrangement necessary for neutrophil extracellular trap formation. *Arthritis Res Ther* 24(1): 274, 2023. doi: 10.1186/s13075-022-02974-9.
- 7) Kudo T, Nakazawa D, Watanabe-Kusunoki K, Kanda M, Shiratori-Aso S, Abe N, Nishio S, Koga J, Iwasaki S, Tsuji T, Fukasawa Y, Yamasaki M, Watanabe M, Masuda S, Tomaru U, Murakami M, Aratani Y, Ishizu A, Atsumi T. Cyclophilin D regulates NETosis and inflammation in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 75(1): 71-83, 2023. doi: 10.1002/art.42314.
- 8) Nakazawa D, Takeda Y, Kanda M, Tomaru U, Ogawa H, Kudo T, Shiratori-Aso S, Watanabe-Kusunoki K, Ueda Y, Miyoshi A, Hattanda F, Nishio S, Uozumi R, Ishizu A, Atsumi T. Transcriptional dynamics of granulocytes in direct-response to SARS-CoV-2. *FEBS Open Bio* 13(1): 60-71, 2023. doi: 10.1002/2211-5463.13500.
- 9) Ishizu A, Kawakami T, Kanno H, Takahashi K, Miyazaki T, Ikeda E, Oharaseki T, Ogawa Y, Onimaru M, Kurata M, Nakazawa D, Muso E, Harigai M. [Expert Perspectives on Pathological Findings in Vasculitis](#). *Mod Rheumatol* 33(1): 1-11, 2023. doi: 10.1093/mr/roac043.
- 10) Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Nishibata Y, Sakiko M, Tomaru U, Ishizu A. Similar deposition of neutrophil extracellular traps in the dermis among COVID-19-associated IgA vasculitis, post-COVID-19 vaccination IgA vasculitis, and COVID-19-unrelated IgA vasculitis. *J Dermatol* (in press)
- 11) Inoue D, Uchida T, Komatsu S, Sugisaki K, Yamada M, Ogawa H, Ishizu A, Oda T. Anti-PLA2R Antibody Development During NELL1-Associated Membranous Glomerulonephritis Treatment: A Case Report. *Kidney Med* (in press)
- 12) 中沢大悟, 石津明洋. 解説: ANCA 関連血管炎における補体制御. *リウマチ科* 68(5): 613-619, 2022.
2. 学会発表
- 1) Ishizu A, Taniguchi M, Arai S, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Shimizu T, Sinko W, Nagakura T, Terada Y. Preclinical studies of a novel cathepsin C inhibitor in MPO-ANCA-associated vasculitis model. *EULAR 2022, Copenhagen*
- 2) Ishizu A. Recent basic studies in ANCA-associated vasculitis. *KCR 2022, online*
- 3) Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Ishizu A. Production mechanism of anti-glomerular basement membrane antibody in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *International Vasculitis and ANCA Workshop 2022, online*
- 4) Ishizu A, Nakazawa D, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Kawakami T. SARS-CoV-2-associated vasculopathy and vasculitis – an enigmatic disease. 第 66 回日本リウマチ学会シンポジウム
- 5) Ishizu A. 病理学的視点の血管炎診断の進歩. 第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会シンポジウム
- 6) Ishizu A. ANCA 関連血管炎の病態における補体の

役割. 第 32 回日本リウマチ学会関東支部学術集会教育講演

- 7) 第 27 回日本血管病理研究会ワークショップ: 血管炎コンサルテーションシステムの運用とそこで見いだされた稀少症例・コンサルタントの意見が分かれた症例
症例 1. 血管壁に好酸球浸潤を認める大腸生検組織—血管炎? 腸炎?
症例提示と解説 小川弥生
指定発言 上杉憲子
症例 2. 組織構築の異常があるが炎症細胞浸潤がない側頭動脈生検組織—GCA or not?
症例提示と解説 大原関利章
指定発言 池田栄二
- 8) 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. MPO-ANCA 関連血管炎モデルにおける新規好中球機能制御化合物薬の抑制効果. 第 66 回日本リウマチ学会
- 9) 中出一生, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. プルトン型チロシンキナーゼ阻害剤チラブルチニブによる MPO-ANCA 関連血管炎誘導モデルの発症抑制. 第 66 回日本リウマチ学会
- 10) 小川帆貴, 横田隼一, 清水智弘, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 岩崎倫政, 石津明洋. 全身性エリテマトーデスへのステロイドパルスが好中球細胞外トラップ形成に及ぼす影響. 第 66 回日本リウマチ学会
- 11) 益田紗季子, 北野翔大, 西端友香, 外丸詩野, 石津明洋. 好中球細胞外トラップに DNase I 抵抗性を付与するタンパクの探索. 第 111 回日本病理学会
- 12) 益田紗季子, 西端友香, 外丸詩野, 横山華英, 池田高治, 川上民裕, 石津明洋. COVID-19 発症後および COVID-19 ワクチン接種後 IgA 血管炎の皮膚生検組織における好中球細胞外トラップの沈着—COVID-19 非関連 IgA 血管炎との比較. 第 27 回日本血管病理研究会
- 13) 宮崎龍彦. 血管炎の病理診断のキホン. 第 26 回日

本病理学会中部支部スライドセミナー.

- 14) 小川弥生, 長南新太, 藤田裕美, 山下智久. 尿閉で発症し、腎生検では壊死性動脈炎を認めたサルコイドーシスの 1 例. 第 27 回日本血管病理研究会
- 15) 西端友香, 佐藤雅之, 長森恒久, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. 無症候性血尿を呈した抗糸球体基底膜 (GBM) 抗体陽性症例の血清を用いた抗体解析. 第 27 回日本血管病理研究会
- 16) 川上民裕, 中出一生, 田村宥人, 伊藤吹夕, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. 皮膚血管炎動物モデルの完成. 第 27 回日本血管病理研究会
- 17) 工藤悠輔, 原花梨, 村山迪史, 加賀早苗, 表原里実, 岩井孝仁, 進藤由衣香, 菊池桃佳, 加藤将, 外丸詩野, 松野吉宏, 石津明洋. 巨細胞性動脈炎の診断に寄与する新たな超音波所見: 生検所見との比較に基づく検討. 第 27 回日本血管病理研究会
- 18) 小林一博, 酒々井夏子, 岩田浩明, 宮崎龍彦. VEXAS 症候群の一例. 第 27 回日本血管病理研究会
- 19) 宮崎龍彦, 小林一博, 酒々井夏子, 松本宗和, 黒田隆弘. 組換え近交系膠原病モデルに見いだされた皮膚炎・皮膚血管炎ブローンマウスの解析. 第 4 回血管炎病因病態研究会
- 20) 中出一生, 田村宥人, 橋本美由, 荒井粹心, 谷口舞, 小川帆貴, 西端友香, 益田紗季子, 中沢大悟, 外丸詩野, 有座夕子, 石津明洋. プルトン型チロシンキナーゼ阻害剤チラブルチニブによる MPO-ANCA 関連血管炎誘導モデルの発症抑制. 第 4 回血管炎病因病態研究会
- 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
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

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、FFPE 切片を非特異反応ブロッキング試薬にて前処置し、一次抗体を 4℃、overnight で反応、二次抗体に Alexa Fluor™ Plus 488 蛍光色素を用いた蛍光抗体間接法を行うことで、凍結切片蛍光抗体直接法と同程度の陽性像を得ることが期待できた。

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 血管炎診断における有用性を明らかにすることを目的としている。

これまでの検討で FFPE 切片を用いた IgA の証明には、1 次抗体の反応条件を 4℃、overnight とし、蛍光抗体間接法を用いるのが最適な方法と考えられ

た。今回はより強いシグナルを得るための方法について検討を行った。

B. 研究方法

検討 1：FFPE 切片を用いた IgA 蛍光抗体間接法 FITC 標識二次抗体と Alexa Fluor™ Plus 488 標識二次抗体の比較

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) 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 陽性の条件を満たした 11 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皮膚生検 3 例を陰性対照 (NC)、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 2 症例を陽性対照 (PC) とした。

各検体の FFPE ブロックから 3 μ m 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 $^{\circ}$ C、30 分処理した。PBS に 5 分浸漬後、一次抗体 (抗ヒト IgA 抗体 F0204、DAKO) を 4 $^{\circ}$ C、overnight 反応させた PBS にて 5 分間、2 回洗浄の後、FITC 標識二次抗体 (Swine 抗ウサギ Igs, DAKO 社 (F0205), 20 倍希釈)、あるいは Alexa FluorTM Plus 488 標識二次抗体 (Goat 抗ウサギ IgG (H+L) Highly Cross-Adsorbed, ThermoFisher 社, 500 倍希釈) を 37 $^{\circ}$ 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: WinnROOF2018) を装着した顕微鏡を用いて撮影 (iso1600, 1/9 秒) し、染色性、陽性強度を評価した。

検討 2: FFPE 切片を用いた IgA 蛍光抗体間接法 ブロッキング試薬の効果

追加検索が可能であった対象 7 例に対して、検討 1 で用いた一次抗体: (ウサギ抗ヒト IgA ポリクローナル抗体, DAKO 社 (F0204), 希釈済, 4 $^{\circ}$ C, overnight)、二次抗体: Alexa FluorTM Plus 488 標識二次抗体 (Goat 抗ウサギ IgG (H+L) Highly Cross-Adsorbed, ThermoFisher 社, 500 倍希釈, 室温, 30 分) を用い、一次抗体反応前に 非特異反応ブロッキング試薬 (Protein Block, Serum-Free, Liquid form, Agilent 社 (X0909)) を室温, 30 分反応させた。

(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、倫理委員会申請承認後、診療科 Web でのオプトアウトで対応した。

C. 研究結果

結果 1: FITC 標識二次抗体と Alexa FluorTM Plus 488 標識二次抗体の比較

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を確認した。

皮膚 IgA 血管炎 11 例のうち、FITC 標識二次抗体: 1+以上の陽性 3 例、判定困難 4 例、陰性 4 例に対して、Alexa FluorTM Plus 488 標識二次抗体: 1+以上の陽性 8 例、判定困難 2 例、陰性 1 例であり、Alexa FluorTM Plus 488 標識二次抗体を用いた場合には強いシグナル発光を得ることが出来、観察が容易になった (図)。しかし、時に血管壁以外の蛍光陽性所見をみ、評価に困難を感じる場合があった。

結果 2: FFPE 切片を用いた IgA 蛍光抗体間接法 ブロッキング試薬の効果

検討 1 の結果を基に、二次抗体として Alexa FluorTM Plus 488 標識抗体を用い、非特異反応ブロッキング試薬による効果を検討した。非特異反応ブロッキング試薬で前処置することにより背景とのコントラストがより明瞭となった。一方、2 例で Alexa FluorTM Plus 488 蛍光色素のシグナル発光が減弱したが、判定に苦慮することはなかった。しかし、血管壁以外の陽性所見を完全に抑制することは困難であった。

D. 考察

IgA 血管炎症例に対して、FFPE 薄切切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出方法を検討した。検討の結果、FFPE 切片を 1) 非特異反応ブロッキング試薬にて前処置し、2) 一次抗体を 4 $^{\circ}$ C、overnight で反応、3) 二次抗体に Alexa FluorTM Plus 488 蛍光色素を用いた蛍光抗体間接法を行うことで、凍結切片蛍光抗体直接法と同程度のシグナル発光を得ることができた。一方、血管壁以外、おそらくは血漿成分と思われる領域にも陽性像を認めることがあった。陽性部の局在を注意深く観察することで判別可能であったが、時に紛らわしい陽性像があった。今後、他のブロッキング方法を試みるほか、直接法 (immune complex 法: 一次抗体と Alexa FluorTM

Plus 488 標識二次抗体とを結合させた後に FFPE 切片上で反応させる方法)などについて検討する予定である。

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 切片を非特異反応ブロッキング試薬にて前処置し、一次抗体を 4°C、overnight で反応、二次抗体に Alexa Fluor™ Plus 488 蛍光色素を用いた蛍光抗体間接法を行うことが最適で、凍結切片による蛍光抗体直接法と同程度の結果が得られる事が期待された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tozaki N., Tawada C., Niwa H., Mizutani Y., Shu E., Kawase A., Miwa Y., Ohnishi H., Sasai H., Miyako K., Hosokawa J., Kato A., Kobayashi K., **Miyazaki T.**, Shirakami Y., Shimizu M., Iwata H. A case of VEXAS syndrome (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) with decreased oxidative stress levels after oral prednisone and tocilizumab treatment. *Front Med (Lausanne)*. 9:1046820, 2022
2. Kawamura M., Mizutani Y., Mizutani Y., Matsuyama K., Shu E., **Miyazaki T.**, Seishima M. Clinical and pathological differences between skin-limited IgM/IgG vasculitis and skin-limited IgA vasculitis. *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy*. 4(2):28-33, 2021
3. **宮崎 龍彦**. 組織の取り扱いと固定方法の基礎—生命現象をミクロのレベルで可視化して捉える大切な入口—. In: 日本組織細胞化学会, editor. *組織細胞化学 2022*. 東京: 学際企画; 2022. p258.
4. **宮崎 龍彦**. 【血管炎の診療 update—診断・治療の新展開—】血管炎の病理. *日本臨床*. 80(8): 1170-1176, 2022
5. Yokouchi Y, **Oharaseki T**, Asakawa N, Makino H, **Takahashi K**: Histological studies shed new light on the initiation and characteristics of calcification of coronary artery aneurysms in

Kawasaki disease. *Cardiovasc Pathol*. 2022 Nov-Dec;61:107456. doi: 10.1016/j.carpath.2022.107456. Epub 2022 Jul 19

6. Ishizu A, Kawakami T, Kanno T, Takahashi K, Miyazaki T, Ikeda E, Oharaseki T, Ogawa Y, Onimaru M, Kurata M, Nakazawa D, Muso E, Harigai M: Expert perspectives on pathological findings in vasculitis. *Modern Rheumatology*: 1-11, 2022
7. Ito F, Oharaseki T, Tsukui D, Kimura Y, Yanagida T, Kishi F, Yamakawa Y, Kameoka Y, Suzuki S, Uno K, Suzuki O, Miura N, Ohno N, Takahashi K, Kono H, Suzuki K: Beneficial effects of anti-apolipoprotein A-2 on an animal model for coronary arteritis in Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022 Dec 22;20(1):119. doi: 10.1186/s12969-022-00783-7.
8. **大原関利章, 高橋 啓**: 系統的血管炎の歴史と分類. *日本臨床* 80 (8) : 1177 -1181 , 2022
9. Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Nishibata Y, Sakiko M, Tomaru U, **Ishizu A**. Similar deposition of neutrophil extracellular traps in the dermis among COVID-19-associated IgA vasculitis, post-COVID-19 vaccination IgA vasculitis, and COVID-19-unrelated IgA vasculitis. *J Dermatol* (in press)
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)
 2. **高橋 啓**: 系統的血管炎の病理—大型・中型血管炎の鑑別のポイント—. 第 26 回日本病理学会中部支部スライドセミナー, 岐阜, 2023/03
 3. 川村美保、水谷陽子、松山かなこ、周 円、**宮崎龍彦**、清島真理子. IgG/IgM 血管炎および IgA 血管炎の臨床的組織学的比較検討. 第 39 回日本臨床皮膚科医会. 札幌, 2020/6/18
 4. 益田紗季子, 西端友香, 外丸詩野, 横山華英, 池田高治, 川上民裕, **石津明洋**. COVID-19 発症後および COVID-19 ワクチン接種後 IgA 血管炎の皮膚生検組織における好中球細胞外トラップの沈着—COVID-19 非関連 IgA 血管炎との比較. 第 27 回日本血管病理研究会
- H. 知的財産権の出願・登録
該当なし

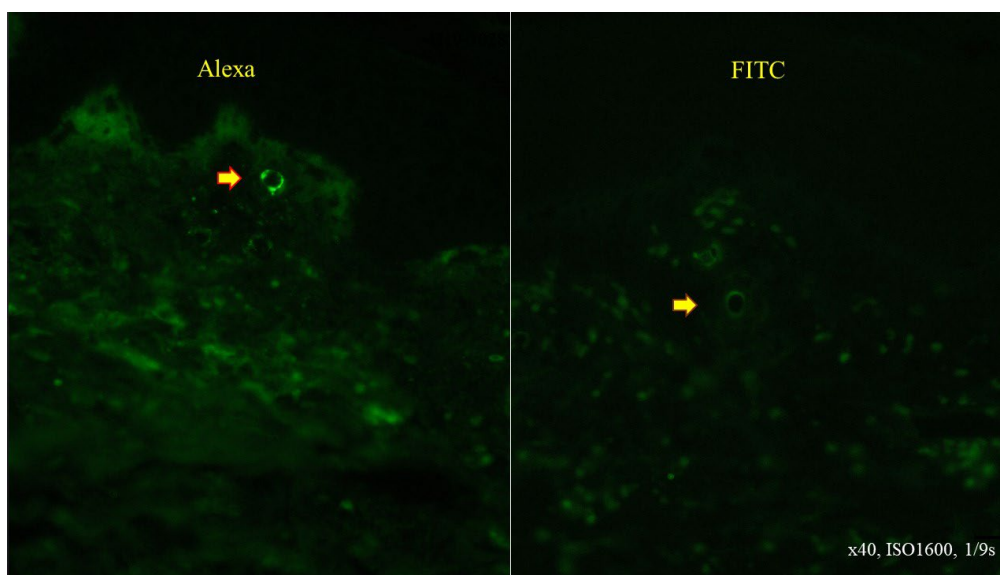


図 検討1 FITC 標識二次抗体と Alexa Fluor™ Plus 488 標識二次抗体の比較

	臨床診断	Sample	HE 染色	凍結切片	FFPE 蛍光抗体間接法		非特異反応 blocking
			炎症程度	蛍光抗体直接法	Alexa	FITC	Alexa
1	IgA 血管炎	skin	2+	+	2+	1+	2+
2	IgA 血管炎	skin	2+	+	1+	-	1+
3	IgA 血管炎	skin	2+	+	2+	+-	2+
4	IgA 血管炎	skin	3+	+, weak	3+	1+	3+
5	IgA 血管炎	skin	1+	+, weak	+-	+-	
6	IgA 血管炎	skin	3+	+	3+	+-	1+
7	IgA 血管炎	skin	-	+	2+	+-	1+
8	IgA 血管炎	skin	-	+	+-	-	
9	IgA 血管炎	skin	1+	+	2+	-	
10	IgA 血管炎	skin	-	+	-	-	
11	IgA 血管炎	skin	-	+	2+	1+	2+
NC1	血管炎	skin	-	n.d.	-	-	
NC2	PR3-ANCA 血管炎	skin	-	n.d.	-	-	
NC3	EGPA	skin	-	n.d.	-	-	
PC1	IgA 腎症	kidney	n.d.	1+	1+	1+	
PC2	IgA 腎症	kidney	n.d.	3+	2+	1+	

表： 結果一覧

【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 4 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 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 川崎医療短期大学 医療介護福祉学科 教授
坂東 政司 自治医科大学 医学部 教授
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 助教
黒川 真奈絵 聖マリアンナ医科大学大学院 大学院教授
小寺 雅也 JCHO 中京病院 皮膚科 部長
矢嶋 宣幸 昭和大学 医学部 准教授
宮脇 義亜 岡山大学病院 新医療研究開発センター 助教
田巻 弘道 聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology center 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 病院助教
尾内 善広 千葉大学大学院 医学研究院 公衆衛生学 教授

研究要旨 血管炎は侵される血管のサイズにより分類され、多彩な臓器障害がみられる。血管炎疾患の医療水準・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、医師および患者向けの普及・啓発活動、血管炎に関する新規検査・治療の開発状況、国際共同臨床研究等に関する研究を行った。

A. 研究目的

当分科会では血管炎に関する医師および患者向けの知識の普及・啓発活動を関連学会や患者会の協力のもとに行うこと、血管炎の検査や治療薬・治療法

に関する国内外の最新情報を収集するとともに、国際共同臨床研究への参加支援を行うこと、血管炎に関する診療ガイドラインに関する診療実態調査、ガイドライン作成のサポートおよび作成を担う研究者

育成を行うこと、など疾患に限定しない領域横断的な活動を行うことを目的として活動を継続した。

B. 研究方法

1) 診療実態調査、普及・啓発活動について

市民公開講座配信動画の拡充を行った。また、ANCA関連血管炎である顕微鏡的多発血管炎 (MPA) /多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 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の解析、大型血管炎である高安動脈炎 (TAK) /巨細胞性動脈炎 (GCA) を診療し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を行った。

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 や欧州血管炎学会などの国際学会に参加し、日本における臨床研究について報告した。国際共同臨床研究への参加を継続した。

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 による検索を行った。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

1) 診療実態調査、普及・啓発活動について

3年間で診療実態に関する2つのアンケート調査を行った。MPA/GPAの診療実態に関する最近のANCA関連血管炎診療経験を有する内科医を対象としたアンケート調査を実施し、診療ガイドラインとの間でプラクティス・エビデンスギャップがあること、程度は専門診療科で異なる可能性があることが明らかとなった。この結果を論文投稿し公表した。また、TAK/GCAでも診療経験のある医師に対する診療についてのアンケート調査を行い、各種検査施行率や治療内容についての実態が得られ、論文投稿準備中で

ある。

市民公開講座については、COVID-19流行の状況から、「血管炎についてもっと知ろう：それぞれの病気の特徴と療養に役立つ知識」というテーマで、インターネット動画配信を行っており、患者会や関連施設に案内して、本研究班のホームページからアクセスできるような形としている。コンテンツは、すべての指定難病である各血管炎疾患を網羅するため、悪性関節リウマチ、バージャー病が追加され、血管炎の肺病変、腎病変、新規治療薬、使用時の日常の注意点についてなどを追加した。それぞれ20-30分程度のわかりやすい教育動画とした。

2) 国際的活動について

血管炎患者による国際妊娠レジストリである Vasculitis Pregnancy Registry (V-PREG) 研究の妊娠ハンドアウトについて、研究代表者、事務局長等とオンライン会議を行い、患者会との協力のもとで日本語版を作成した。2022年11月12日に開催された Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC) Investigators Meeting に本研究班から複数名が参加し、妊娠ハンドアウト日本語版について発表したほか、海外の臨床研究における最新情報を共有した。多施設国際共同研究においては、ARAMIS 試験に参加継続中、ANCA 関連血管炎の患者報告アウトカムである AAV-PRO について日本語訳を作成しバックトランスレーションを行い検証中である。AAV during COVID-19 pandemic 観察研究 (J-CANVAS) にも参加し症例を登録中である。2022年5月にはアジア環太平洋リウマチ学会 (APLAR) による APLAR Vasculitis Special Interest Group Webinar においてディスカッションのための提示症例2例を準備するなど協力を行った。

3) 新規検査および治療の開発状況について

VCRC Investigators Meeting や学会等で新たに報告された大型、中小型、およびその他の血管炎に対する新規治療・検査に関する1年間のまとめを作成し、研究班で報告し情報を共有するとともに、研究班のホームページ上でも公開した。

D. 考察

血管炎診療を行っている非血管炎専門医を含む医師のアンケート調査結果を解析し、一部の診療実態とガイドラインとのギャップが明らかとなった。市民公開講座用のインターネットによる動画配信は患者や家族が疾患やトピックを選んで自由な時間で視聴できるメリットがあると考えられた。

国際活動については対面での会議のほか、オンライン会議で研究の打ち合わせを行った。本研究班からの情報発信も行い、複数の国際共同研究を継続し、国際的活動にも参加することができたと考えられた。

E. 結論

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

・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, Honma 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*, 2022;32(5):915-922

・Abe Y, Kusaoi M, Tada K, Yamaji K, Tamura N. Efficacy of plasma exchange therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with microscopic polyangiitis. *Ther Apher Dial*, 2022;26:515-521

・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;33(2):338-345

・Miyawaki Y, Fujii T, Anan K, Kodera M, Kikuchi M, Sada KE, Nagasaka K, Bando M, Sugiyama H, Kaname S, Harigai M, Tamura N. Concordance between practice and published evidence in the management of ANCA-associated vasculitis in Japan: a cross-sectional web-questionnaire survey. *Mod Rheumatol*, 2022;doi: 10.1093/mr/roac118.

・Watanabe R, Oshima M, Nishioka N, Sada KE, Nagasaka K, Akiyama M, Ando T, Higuchi T, Inoue Y, Kida T, Mutoh T, Nakabayashi A, Onishi A, Sakai R, Waki D, Yamada Y, Yajima N, Tamura N, Kaname S, Harigai M. Systematic review and meta-analysis for 2023 clinical practice guidelines of the Japan research committee of the ministry of health, labour, and welfare for intractable vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol*, 2022; doi: 10.1093/mr/roac114.

・Kawamata N, Abe Y, Makiyama A, Ashizawa K, Tamura N. PET/CT Reveals Localized Inflammation in the Temporal, Vertebral, and Lower Extremity Arteries in Giant Cell Arteritis. *Clin Nucl Med*, 2023;doi: 10.1097/RLU.0000000000004527.

・Kawasaki A, Sada KE, Kusumawati PA, Hirano F, Kobayashi S, Nagasaka K, Sugihara T, Ono N, Fujimoto T, Kusaoi M, Tamura N, Kusanagi Y, Itoh K, Sumida T, Yamagata K, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N. Association of HLA-class II alleles with risk of relapse in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis in the Japanese population. *Front Immunol*, 2023; doi: 10.3389/fimmu.2023.1119064.

Walsh M, Collister D, Zeng L, Merkel PA, Pusey CD, Guyatt G, Au Peh C, Szpirt W, Ito-Hara T, Jayne DRW; Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis BMJ Rapid Recommendations Group. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2022;376:e064604

Shimajima Y, Kishida D, Ichikawa T, Kida T, Yajima N, Omura S, Nakagomi D, Abe Y, Kadoya M, Takizawa N, Nomura A, Kukida Y, Kondo N, Yamano Y, Yanagida T, Endo K, Hirata S, Matsui K, Takeuchi T, Ichinose K, Kato M, Yanai R, Matsuo Y, Nishioka R, Okazaki R, Takata T, Ito T, Moriyama M, Takatani A, Miyawaki Y, Ito-Ihara T, Kawaguchi T, Kawahito Y, Sekijima Y.

Hypertrophic pachymeningitis in ANCA-associated vasculitis: a cross-sectional and multi-institutional study in Japan (J-CANVAS). *Arthritis Res Ther*, 2022;24(1):204

Jayne D, Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Puéchal X, Fujimoto S, Hawley C, Khalidi N, Jones R, Flossmann O, Wald R, Girard L, Levin A, Gregorini G, Harper L, Clark W, Pagnoux C, Specks U, Smyth L, Ito-Ihara T, de Zoysa J, Brezina B, Mazzetti A, McAlear CA, Reidlinger D, Mehta S, Ives N, Brettell EA, Jarrett H, Wheatley K, Broadhurst E, Casian A, Pusey CD. Plasma exchange and glucocorticoids to delay death or end-stage renal disease in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: PEXIVAS non-inferiority factorial RCT. *Health Technol Assess*, 2022;26(38):1-60

2. 学会発表

Miyamae T, Manabe Y, Sugihara T, Umezawa N, Yoshifuji H, Tamura N, Abe Y, Furuta S, Kato M, Kumagai T, Nakamura K, Nagafuchi H, Ishizaki J,

Nakano N, Atsumi T, Karino K, Amano K, Kurasawa T, Ito S, Yoshimi R, Ogawa N, Banno S, Naniwa T, Ito S, Hara A, Hirahara S, Uchida H.A, Y. Onishi, Murakawa Y, Komagata Y, Nakaoka Y, Harigai M on behalf of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS).

Pregnancy and childbirth in Takayasu arteritis in Japan - a nationwide retrospective study. Annual European Congress of Rheumatology 2022, Copenhagen, Denmark, June 1-4, 2022

河本敏雄, 小笠原倫大, 松木裕子, 松下雅和, 山中健次郎, 山路健, 田村直人. 巨細胞性動脈炎の診断・治療 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、診断のピットフォール提示と血管エコー診断法の簡便化. 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会, パシフィコ横浜 (ハイブリッド開催), 神奈川, 2022年4月25-27日 (プログラム・抄録集 338)

東村奎, 齋藤拓海, 竹内幹, 津島浩, 岡田隆, 片桐彰, 山路健, 田村直人. 臨床(内科)・症例報告 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の経過中に両側尿管結石嵌頓による急性腎不全をきたした一例. 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会, パシフィコ横浜 (ハイブリッド開催), 神奈川, 2022年4月25-27日 (プログラム・抄録集 435)

谷口ゆき乃, 塚原隆伊, 安藤誠一郎, 多田久里守, 山路健, 田村直人. 多発肺結節影を発端として診断された著明な肺動脈病変を呈した高安動脈炎の一例. 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会, パシフィコ横浜 (ハイブリッド開催), 神奈川, 2022年4月25-27日 (プログラム・抄録集 679)

矢作嘉行, 松平蘭, 杉崎良親, 山路健, 田村直人. SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種との関連が示唆された、急速進行性糸球体腎炎合併の顕微鏡的多発血管炎2症例の検討. 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会, パシフィコ横浜 (ハイブリッド開

催) , 神奈川, 2022年4月25-27日 (プログラム・抄録集679)

・山路悠, 安倍能之, 古澤星子, 牧山彩子, 多田久里守, 山路健, 田村直人. 球後視神経炎を合併した顕微鏡的多発血管炎の一例. 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会, パシフィコ横浜 (ハイブリッド開催) , 神奈川, 2022年4月25-27日 (プログラム・抄録集681)

・河本敏雄, 小笠原倫大, 村本裕子, 林絵利, 原田茉莉子, 山路健, 田村直人. 巨細胞性動脈炎とmimic症例の比較解析に基づいた鑑別診断ストラテジー. 第37回日本臨床リウマチ学会, 札幌コンベンションセンター, 北海道, 2022年10月29-30日 (プログラム・抄録集03-1)

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
難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班
令和4年度 分担研究報告書

MPA/GPA および TAK/GCA 診療に関する医師アンケート調査研究

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
研究分担者	杉山 斉	岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科 教授
研究分担者	坂東 政治	自治医科大学医学部内科学講座 呼吸器内科学部門 教授
研究協力者	宮脇 義丞	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	安倍 能之	順天堂大学大学院 医学系研究科 助教

研究要旨 ガイドラインは、専門医のみならず、非専門医を含めて広く認知される必要がある。血管炎症候群のなかでも高頻度である顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis, MPA) では治療方針がアップデートされ、免疫抑制薬併用による寛解維持療法が一般的となった。また本邦で多い高安動脈炎 (Takayasu's arteritis, TAK) ではトシリズマブが保険適用となっている。本研究では、「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017」と「血管炎症候群の診療ガイドライン改訂版 (JCS 2017)」の内容について、これらの疾患を多く診療している医師にウェブ上でアンケートを行い、ガイドラインの記載との evidence-practice gap、診療科間における薬剤選択の相違を検討した。

A. 研究目的

本研究班を中心に、難治性腎疾患に関する調査研究班 (会長：丸山 彰一 先生)、びまん性肺疾患に関する調査研究班 (会長：本間 栄 先生) との3班合同により、「ANCA関連血管炎 (AAV) 診療ガイドライン2017」が発刊された。またほぼ同時期に「血管炎症候群の診療ガイドライン (JCS2017)」が日本循環器病学会を中心として編纂された。ガイドラインは、専門医のみならず、これらの疾患を診療する機会のある実地の医師にも広く認知される必要がある。そこで本研究では、これら2つの診療ガイドライン (clinical practical guideline, CPG) に関して、血管炎非専門医を含む内科医 (MPA/GPAおよび TAK/GCA) と外科医 (TAK/GCA) の診療実態を調査し、推奨文と合致する検査・治療・治療方針決定の

実施率とそれに影響する因子を評価し、今後のCPG作成に資することを目的とした。

B. 研究方法

ウェブ質問票を用いた横断調査を2回にわたり行った。第1回調査では、MPA/GPAについて、ウェブ調査会社 (マクロミル社) に登録された病院勤務の内科医かつ1年以内でAAVの治療経験を有する者335名を対象に、MPA/GPAの寛解導入、寛解維持療法、AAV診療ガイドライン2017に関するアンケート調査を実施した。詳細は論文を参照されたい (研究発表の項 G 参照)。第2回調査では、同様にTAK/GCAの治療経験を有する者329名を対象に、診断に用いる検査法、寛解導入療法などに関するアンケート調査を実施した。

(倫理面への配慮)

今回は医師に対するアンケート調査であるため倫理的問題は発生しない。医師からの回答は匿名化されており、かつウェブ上で本アンケートに回答した医師は、これらの集計結果を研究に使用することに同意されている。

C. 研究結果

1) 第1回調査アンケート調査 (MPA/GPA)

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。主たる診療科は内科で、勤務先は大学病院、国公立病院、また地域の基幹病院(一般病院)である。診療科内訳は、呼吸器、腎臓、膠原病、その他の内科がそれぞれ49名、65名、61名、27名であった。寛解導入で年60%以上のAAV患者に、推奨に従いグルココルチコイド(GC)にシクロホスファミド(CYC)あるいはリツキシマブ(RTX)を併用すると回答した医師の割合は31.5%(95%CI 25.1-38.5)、その他の内科と比べて膠原病内科医に多かった(RR = 2.4; 95% CI, 1.10-5.22, p = 0.03)。本研究結果は、すでに本班会議で繰り返し報告しており、令和4年に論文化している(研究発表の項 G 参照)。

2) 第2回アンケート調査 (TAK/GCA)

第2回調査の主たる診療科は循環器内科、膠原病内科、心臓血管外科+外科とした。実際の回答者の診療科は、循環器内科110名、膠原病内科109名、一般内科24名、心臓血管外科30名、外科24名、腎臓内科13名、総合診療科11名、小児科7名であった。診療の参考にしているのは「血管炎症候群の診療ガイドライン(JCS2017)」との回答が最も多かった(全体の70%)。TAKの検査では、CT検査、血管超音波・心臓超音波検査の実施率が高く、MRIや眼底検査の平均実施率は50%程度であった。GCAでは眼底検査の実施率はやや高かった。PET-CT検査の平均実施率はそれぞれ35.4%、31.2%であった。しかしながら、いずれの疾患でも診断確定後の経過観察時ではなく、

診断時により高頻度に行われていた。TAKでは、寛解導入療法において回答者の半数以上はGC単独療法を選択しており(57%)、併用薬ではトシリズマブ(TCZ)が最も高頻度であった(16%)。またGCAでもGC単独が最も多く(51%)、次いでTCZの併用が高頻度であった(23%)。

D. 考察

本研究班では、CPG作成およびそのアップデートに資する目的で、繰り返しアンケート調査を行ってきた。まずMPA/GPAでは、膠原病内科医が中心として治療することが多いものの、①急速進行性糸球体腎炎が初発症状となり透析導入のリスクも高い症例では、ANCA陽性が判明後も腎臓内科が治療するケースが多いこと、②MPO-ANCA陽性であるが、肺症状(特に間質性肺疾患)あるいは糸球体腎炎のみを有するケースがあり、この場合は腎臓内科や呼吸器内科医が診療するケースが多いこと、さらに③常勤の膠原病内科医が不在のために他科の医師が診療しないといけな地域があること、などより、これらの内科医は知識を共有しておく必要がある。特に高齢化社会において、MPAは頻度が増えており身近な難病となっている。初期対応が不十分であると重篤な後遺症を残したり致命的になるケースも少なくない。第1回目の調査に関する考察として、本邦におけるIVCY/RTXのエビデンスが少ないことが積極的に使用されていない原因の一つになっているが、やはり膠原病内科では他科に比べるとこれらを用いた寛解導入療法が高頻度に行われていた。AAVに対して十分な経験を有しない医師がMPA/GPAに遭遇した場合には、大学病院など専門施設に速やかに相談する必要がある。また高齢者や腎不全患者では特にRTXの使用例が多かった。RTXは腎機能障害を有する患者でも用量調節の必要性がなく、骨髄抑制や発癌性が乏しいことが利点である。コロナ禍において感染症には十分注意する必要があるが、海外のガイドラインでもむしろRTXをより推奨する記載があり、今後本邦においてもRTXの位置づけを見直し、

寛解導入療法の均てん化を図ることが重要である

次に本年度中心に検討した TAK/GCA であるが、これらの疾患では膠原病内科医が中心となることには変わりはないが、大動脈閉鎖不全症がある場合などは循環器内科あるいは心臓血管外科が中心となることも多く、また若年の患者が多いため小児科医が関与することもある。TAK/GCA については世界的にもまだ治療戦略のエビデンスが少ないため今回のアンケート作成には苦慮した。実際行ってみてわかったことは、①TAK において眼科的検査があまりされていないこと、②本邦では FDG-PET が経過観察の目的で保険適用となったが、必ずしも多用されていないこと、③また TCZ の併用率がまだ多くないこと、が判明した。①の理由については、世界的な分類基準に眼科所見が含まれていないことが大きいと考えられるが、TAK の発見者である高安右人先生は眼科医であり、網膜の花環状吻合などの異常を確認するため一度は眼科に紹介すべきと考えられる。また②の FDG-PET は高額でかつ施設により検査できない場合もあるが、保険適用が「他の検査で病変の局在又は活動性の判断のつかない患者に使用する」とされていることに留意すべきであろう。上記の目的で施行されている場合が多いとは考えるが、なかには診断確定を目的として行っているケースがあるかもしれない。この点については TAK あるいは GCA を診療する医師には再確認しておく必要がある。なお GCA では大動脈病変が合併すると予後が悪いため、CT や MRI で評価した上で病変の広がりや確定できない場合には積極的に行って良いと考えられる。③については、本ガイドラインが公表された時点で、まだ TCZ が保険適用になっていなかったことが大きいと考えられる。TCZ の有用性、特に GC を減量しうる効果については特筆すべきものがあり、TCZ の導入タイミングについては今後本邦における CPG の改訂においても重要なポイントと考えられる。

E. 結論

令和4年度は特に大血管炎のアンケート調査を中心

に行った。外科領域を含めた、血管炎非専門医まで対象を広げた集団に対するウェブアンケート調査の結果、JCSガイドライン2017の参照率は他の情報ソースの中で最も高く、70%程度であった。TCZ併用率に関しては診療科間で相違がみられた。大血管炎に対するPET-CTの実施率は2~3割程度であり、検査設備の有無による影響が考えられた。

第1回調査と合わせ、本研究により、血管炎非専門医が含まれる集団における evidence-practice gap が示された。このギャップを適切に埋めるため、ひきつづき本邦における①エビデンスの構築と②学会間での積極的なディスカッション、③情報発信が重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録

なし

新規検査・治療に関する報告

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

研究要旨 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た。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た。また種々の新たな検査法の開発が行われていた。それらを当研究班班員に周知することにより、血管炎診療・血管炎研究のさらなる発展に資することができた。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

新たな薬剤の開発・治験進行状況に関しては、毎年開催される Annual Vasculitis Investigators Meeting における世界各国の血管炎研究者からの治験状況報告、および clinicaltrial.gov からの情報を中心に収集した。新たな検査法の情報については、ACR meeting での発表および clinicaltrial.gov からの情報を中心に収集した。

C. 研究結果

2022年11月の Annual Vasculitis Investigators Meeting においては、各種血管炎に対する進行中の国際治験の報告がなされた。主なものとしては、TAK・GCA に対するウパダシチニブ、GCA に対するセクキヌマブ(anti-IL17)・グセルクマブ(anti-IL23 p19)、MPA/GPA に対するレフルノミド・アバタセブ

ト・オピヌツズマブ(anti-CD20)、EGPA に対するリツキシマブ・ベンラリズマブ・デペモキマブ、様々な血管炎に対する低用量ナルトレキソンなどがある。上記以外で ClinicalTrial.gov で公表されている Phase II 以上の血管炎介入試験としては TAK・GCA に対するウステキヌマブ、TAK に対するトファシチニブ、GCA・TAK・PAN に対するリツキシマブ・インフリキシマブがあった。ClinicalTrail.gov や ACR meeting で新規に報告された検査法として主だったものは、GCA における PET の tracer として CXCR4 を用いたもの、川崎病の予後診断にカルシウム結合蛋白である S100A12 を用いるもの、GCA において microRNA である miR-146a, b が上昇しているという研究、LVV と AAV において好中球活性化を示す calprotectin と fMET が上昇しているというもの、AAV における CD5+制御性 B 細胞の試験などがあった。

D. 考察

他の疾患治療のために開発された各種抗体製剤の、AAV を中心に血管炎への適応拡大に向けた各種治験が世界において幅広く施行されている。欧米と日本での血管炎患者には遺伝的素因の違いもあるため、

できるだけ各種治験に日本も積極的に参加していく必要がある。

E. 結論

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

国際共同研究に関する報告

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

研究要旨 血管炎の医療水準の向上と患者のQOL向上のため、領域横断分科会において、国際共同研究 VPREG 実施、国際共同研究支援、血管炎の国際会議での情報収集を行なった。

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. 研究方法

領域横断分科会では、下記の国際共同研究について支援を行った。

1. VCRC Investigators Meeting 2022
(2022/11/11、ペンシルバニア)
2. V-PREG: Vasculitis Pregnancy Registry
(VCRC5532, NCT02593565)
3. ARAMIS (VCRC5562, NCT02939573,
jRCTs051190112)
4. AAV-PRO Japanese translation project
5. AAV during COVID-19 pandemic 観察研究 (J-CANVAS)
6. International Vasculitis Workshop
(2024/4/7-2024/4/10、バルセロナ)

C. 研究結果

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

米国 VCRC(Vasculitis Clinical Research Consortium)が ACR(米国リウマチ学会)年次学会開催期間中にあわせて1年に1回行なっている

血管炎を対象とした臨床研究/臨床試験の立案について話し合いを行なう会議である。今年度は2022/11/11にペンシルバニア大学で現地およびウェブ会議併用で開催された。日本においても当班より参加している V-PREG, ARAMIS, AAV-PRO, DCVAS, VCRC-EUVAS international PAN projects についての進捗報告が行なわれた。また EULAR (欧州リウマチ学会) および ACR (米国リウマチ学会) が共同で進めている Development of Response Criteria については、2021/10/8-9に行なわれた Expert Panel Meeting 経過を含め進捗報告が行なわれた。

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

V-PREG は、国際血管炎妊娠レジストリであり、VCRC プロジェクトの V-PPRN (Vasculitis Patient-Powered Research Network) データベースの言語化実装である。当班領域横断分科会 (河野) において、質問票の日本語化を実施、南フロリダ大学(V-PPRN の倫理申請施設)での研究計画に多言語を含み申請し、2021年4月より V-Premama として日本語でのホームページを公開した。Twitter (<https://twitter.com/vpremama>) と Facebook (<https://www.facebook.com/vpremama/posts/286451096294559/>) を通じて妊娠と血管炎について発信しており、これらの Social Network を通じて希少疾患における患者さんへの情報公開をおこなっている。V-PREG の一環として妊娠を予定

している血管炎患者のためのハンドアウトが作成され、この妊娠ハンドアウトの日本語版を作成中である。

3. ARAMIS (VCRC5562, NCT02939573, jRCTs051190112)

皮膚血管炎における多施設共同ランダム化比較試験(A Randomized Multicenter Study for Isolated Skin Vasculitis, ARAMIS)は、皮膚血管炎患者を対象とし、アザチオプリン、ジアフェニルスルホン(DDS, ダブソン)、コルヒチンの効果について検証する多施設共同連続複合割り付けランダム化比較試験である。世界全体では、2017年1月から登録を開始、2022年12月までに世界8施設から、合計68例が登録(90例目標)されている。日本では、東北医科薬科大学川上民裕教授を研究代表医師として、当班領域横断分科会(猪原)が開発調整管理支援を行ない、特定臨床研究として府立医大CRB承認を得て2020/2/26より試験を開始、2020年6月～2021年8月までに8例登録。2022年8月日本でのLPO、モニタリングSDVを経て日本データ固定。2022年12月CRB終了届を提出し承認された。日本はsite closeするが世界全体としては目標症例数90例に到達するまで試験期間を延長して行なわれる予定である。

4. AAV-PRO Japanese translation project

AAV-PROは、OMERACT(The Outcome Measures in Rheumatology)およびVCRC(Vasculitis Clinical Research Consortium)のプロジェクトとして英国ブリストル大学Dr. Joanna C Robsonが中心となり開発した6ドメイン、29項目からなる血管炎疾患特異的患者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、ライセンスとの接触の手順を踏み、日本語版プロトタイプが完成した。2021年度中に今後当班において日本語版の妥当性を検証する評価研究を実施することについてライセンスの許可を得た。プロトコル骨子を完成し、海外共同研究者のアドバイスを浮穴詩、具体的な実施体制について協議を重ねている。

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

AAV during COVID-19 pandemic 観察研究は、米国ジョンズホプキンス大学Dr. Duvuru Geetha、英国ケンブリッジ大学Dr. Andreas KronbichlerをPIとする、新型コロナウイルス感染症下におけるANCA関連血管炎の診療実態を評価する国際共同観察研究である。日本では、当班領域横断分科会(木田/猪原、田村)を中心として、J-CANVAS研究として各施設の倫理審査委員会での承認下で実施した。海外データについては、ジョンズホプキンス大学および各地域の倫理委員会の承認を得て、米国、英国、欧州で、COVID-19パンデミック下にあった2020年1月～7月までに情報収集された合計191例(米国44例、英国83例、欧州64例)の報告が行なわれ、結果としてCOVID-19パンデミック前後において治療内容に変更がなかったことが明らかとなった(Kidney Int Rep. 2021;6(11):2903-2907)。海外からのデータを入手し、比較研究結果について論文作成中である。

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

第21回国際血管炎ワークショップが2024年4月7日から10日にかけて、バルセロナ国際会議場で開催されることになった。当班よりInternational Scientific Committeeに参画できるよう、領域横断分科会から大会長と調整を図っている。

(倫理面への配慮)

ARAMIS (jRCTs051190112) について、臨床研究法を順守して行った。

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。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Omura S, Kida T, Noma H, Sunaga A, Kusuoka H, Kadoya M, Nakagomi D, Abe Y, Takizawa N, Nomura A, Kukida Y, Kondo N, Yamano Y, Yanagida T, Endo K, Hirata S, Matsui K, Takeuchi T, Ichinose K, Kato M, Yanai R, Matsuo Y, Shimojima Y, Nishioka R, Okazaki R, Takata T, Ito T, Moriyama M, Takatani A, Miyawaki Y, Ito-Ihara T, Yajima N, Kawaguchi T, Fukuda W, Kawahito Y. Association between

hypogammaglobulinaemia and severe infections during induction therapy in ANCA-associated vasculitis: from J-CANVAS study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Mar 24;kead138. doi: 10.1093/rheumatology/kead138. Epub ahead of print. PMID: 36961329.

2) Shimojima Y, Kishida D, Ichikawa T, Kida T, Yajima N, Omura S, Nakagomi D, Abe Y, Kadoya M, Takizawa N, Nomura A, Kukida Y, Kondo N, Yamano Y, Yanagida T, Endo K, Hirata S, Matsui K, Takeuchi T, Ichinose K, Kato M, Yanai R, Matsuo Y, Nishioka R, Okazaki R, Takata T, Ito T, Moriyama M, Takatani A, Miyawaki Y, Ito-Ihara T, Kawaguchi T, Kawahito Y, Sekijima Y. Hypertrophic pachymeningitis in ANCA-associated vasculitis: a cross-sectional and multi-institutional study in Japan (J-CANVAS). *Arthritis Res Ther*. 2022 Aug 23;24(1):204. doi: 10.1186/s13075-022-02898-4. PMID: 35999568; PMCID: PMC9396769.

2. 学会発表

1) Takashi Kida, Andreas Kronbichler, Duvuru Geetha, Satoshi Omura, Toshiko Ito-Ihara, Yutaka Kawahito. Differences in phenotype and treatment of GPA and MPA in Europe, Japan, and the US. The 20th International Vasculitis & ANCA Workshop, Dublin, Ireland 3-6 April 2022.

2) 中西 優市郎, 木田 節, 大村 知史, 中込 大樹, 安倍 能之, 角谷 昌俊, 滝澤 直歩, 野村 篤史, 荻田 祐司, 山野 泰彦, 柳田 拓也, 遠藤 功二, 平田 信太郎, 松井 聖, 武内 徹, 一瀬 邦弘, 加藤 将, 柳井 亮, 松尾 祐介, 下島 恭弘, 西岡 亮, 山崎 章, 森山 繭子, 高谷 亜由子, 宮脇 義亜, 猪原 登志子, 矢嶋 宣幸, 川口 崇, 川人 豊. ANCA 関連血管炎患者の尿所見改善パターンの実態調査 J-CANVAS レジ

ストーリーを用いた潜在軌跡モデリング. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 66 回 Page403(2022. 03)

- 3) 中込 大樹, 小林 義照, 花井 俊一朗, 木田 節, 大村 知史, 安倍 能之, 角谷 昌俊, 滝澤 直歩, 野村 篤史, 荃田 祐司, 山野 泰彦, 柳田 拓也, 遠藤 功二, 平田 信太郎, 松井 聖, 武内 徹, 一瀬 邦弘, 加藤 将, 柳井 亮, 松尾 祐介, 下島 恭弘, 西岡 亮, 山崎 章, 森山 繭子, 高谷 亜由子, 宮脇 義亜, 猪原 登志子, 矢嶋 宣幸, 川口 崇, 川人 豊. ANCA 関連血管炎の東西日本における診療実態 J-CANVAS(Japan Collaborative registry of ANCA-associated Vasculitis)より. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 66 回 Page403(2022. 03)
- 4) 大村 知史, 角谷 昌俊, 中込 大樹, 安倍 能之, 滝澤 直歩, 野村 篤史, 荃田 祐司, 山野 泰彦, 柳田 拓也, 遠藤 功二, 平田 信太郎, 松井 聖, 武内 徹, 一瀬 邦弘, 加藤 将, 柳井 亮, 松尾 祐介, 下島 恭弘, 西岡 亮, 山崎 章, 森山 繭子, 高谷 亜由子, 宮脇 義亜, 猪原 登志子, 木田 節, 矢嶋 宣幸, 川口 崇, 川人 豊, 福田 互. ANCA 関連血管炎(AAV)において寛解導入期の低 IgG 血症は重症感染症発生に関連する J-CANVAS レジストリデータを用いた過去起点コホート研究. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 66 回 Page403(2022. 03)
- 5) 大村 知史, 木田 節, 中込 大樹, 安倍 能之, 角谷 昌俊, 滝澤 直歩, 野村 篤史, 荃田 祐司, 山野 泰彦, 柳田 拓也, 遠藤 功二, 平田 信太郎, 松井 聖, 武内 徹, 一瀬 邦弘, 加藤 将, 柳井 亮, 松尾 祐介, 下島 恭弘, 西岡 亮, 山崎 章, 森山 繭子, 高谷 亜由子, 宮脇 義亜, 猪原 登志子, 矢嶋 宣幸, 川口 崇, 川人 豊. ANCA 関連血管炎の寛解導入療法における

ステロイドパルス療法の有効性・安全性 J-CANVAS レジストリを用いた傾向スコアマッチング. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 66 回 Page403(2022. 03)

- 6) 木田 節, 大村 知史, 中込 大樹, 安倍 能之, 角谷 昌俊, 滝澤 直歩, 野村 篤史, 荃田 祐司, 山野 泰彦, 柳田 拓也, 遠藤 功二, 平田 信太郎, 松井 聖, 武内 徹, 一瀬 邦弘, 加藤 将, 柳井 亮, 松尾 祐介, 下島 恭弘, 西岡 亮, 山崎 章, 森山 繭子, 高谷 亜由子, 宮脇 義亜, 猪原 登志子, 矢嶋 宣幸, 川口 崇, 川人 豊. ANCA 関連血管炎の多施設共同レジストリ J-CANVAS の構築とこれを用いた経時比較・国際比較研究. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 66 回 Page402(2022. 03)

H. 知的財産権の出願・登録
該当なし

【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4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 医学部 小児科・教授
	神田祥一郎	東京大学 医学部 小児科・講師
	三浦健一郎	東京女子医科大学 医学部・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 ・部門長
	鮎澤 衛	神奈川工科大学 健康医療科学部・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
	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活動しつつ小児の血管炎研究や啓発活動を横断的に推し進めた。高安動脈炎は女性患者の妊娠・出産に関する実態調査を行い、特徴的な臨床像を明らかにした。結節性多発動脈炎は初めての全国調査が進行している。川崎病においては、「川崎病性巨大動脈瘤」の指定難病疾病追加申請は認可されなかったが今後も努力を継続する。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。

小児血管炎研究は、啓蒙活動を行う一方で、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、成人血管炎と比較検討することで小児血管炎の特徴を明らかにしつつある。

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

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）：

1) TAK 女性患者と妊娠・出産の実態調査を継続して進める。2) 小児 TAK のトシリズマブ(TCZ)使用実態を把握する。3) National Database (NDB)、小児慢性特定疾病・指定難病個票データを用いた TAK の実態を把握する（厚生労働科学研究費補助金（免疫・アレルギー疾患政策事業）難治性・希少免疫疾患におけるアンメットニーズの把握とその解決に向けた研究班との共同研究）

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) 「川崎病性巨大動脈瘤」の指定難病追加申請を行う。2) 新型コロナウイルス感染症流行下での KD の発生状況、COVID-19 関連多系統炎症性症候群(MIS-C)と KD との関連について国内外で情報交換を図る。3) KD の発症リスク、重症化リスクに係る遺伝要因の探索を行う。4) 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 年度から本班を中心に関連 7 学会、AMED 班と共同で進めてきた、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」の指定難病追加申請は、厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会での検討の結果、指定難病の要件を満たしていないとの判断により不認可となった。今後も重症心後遺症を残しつつ生活する成人期川崎病既往症例の指定難病追加認定の為の努力を継続する。

②高安動脈炎 (TAK) :

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 19 施設より 51 症例、69 妊娠の登録を得た。69 妊娠のうち 66 妊娠 (95.7%) で生産児が得られた。出産に至った 49 例 66 妊娠の病型分類は IIa 型が最も多いことが示された。同 49 例の TAK の診断年齢は 22 才、同 66 妊娠の出産年齢は 31 才 (出産年 1969-2021、罹病期間 9 年(いずれも中央値)であった。本解析結果については、2022 年 6 月の欧州リウマチ学会で発表し、論文投稿準備中である。

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 3 月に刊行された。

3) データベース解析による TAK の診療実態などの把握：新たに承認となった治療薬や検査などの診療実態や受診施設、併存症状などの実態が明らかとなった。

(小児 TAK 研究の詳細は宮前多佳子先生の報告書参照)。

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) PAN に関する初の全国疫学調査が進行中である。

3) 小児慢性特定疾患に PAN として登録されている症例を解析し、その実態を調査する予定である。

④川崎病 (KD) :

1) 「川崎病性巨大冠動脈瘤」の指定難病追加申請は認可されなかったが、今後も努力を継続する。

2) 新型コロナウイルス感染症による緊急事態宣言下では KD 発生が前年比で約 50%減少していたことが川崎病学会運営委員に対するアンケート調査で明らかとなった。2021 年 10 月第 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、KD および MIS-C に関し、25 か国、参加者 312 名、282 演題の発表、討論

が行われた。さらに、患者会の国際ミーティングが開催され日・米・加・豪の 4 か国の患者会活動について情報交換がなされた。国内における MIS-C の情報収集に努め、KD との異同について議論を進めた。また MIS-C に関する全国調査も開始となった。

3) 免疫グロブリン重鎖可変領域の構成にかかわる *IGHV3-66* 遺伝子の多型と川崎病発症リスクとの関連を明らかにし、報告した。また不全型川崎病症例や免疫グロブリン+ステロイド初期併用療法を受けた症例を対象とした発症リスクや治療不応および冠動脈病変形成リスクの遺伝的要因に関するゲノムワイド関連解析を進めた。

(本研究の詳細は尾内善広先生の報告書参照)。

4) 2022 年 11 月「川崎病勉強会 2022 川崎病の病因と発症機構 アップデート」(日本川崎病研究センター主催、本班および川崎病の子供をもつ親の会後援) が開催され、オンライン、現地参加を合わせて本班班員を含む 160 名以上が参加した。

⑤ANCA 関連血管炎 (AAV) :

1) 小児血管炎、MPA/GPA WG に参加した。厚労省難病・小慢合同委員会 (令和 3 年 7 月) に提言された意見書にある「臨床調査個人票の項目の簡素化」を目指し、臨床調査個人票・重症度分類の新様式 (案) を協議した。

2) 啓発活動を継続した。

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 のデータを申請中であり承認次第解析を行う予定である。

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

臨床分科会内で研究を継続し、小児血管炎研究体制として横断的な情報共有が行われた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kato T, Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, Fukushima N, Suda K, Maeda J, Shimoyama S, Shiono J, Hirono K, Ikeda K, Sato S, Numano F, Mitani Y, Waki K, Ayusawa M, Fukazawa R, Fuse S; Z - Score Project 2nd Stage Study Group. Analysis of Coronary Arterial Aneurysm Regression in Patients

- With Kawasaki Disease by Aneurysm Severity: Factors Associated With Regression. *J Am Heart Assoc.* 2023 Feb 7;12(3):e022417. doi: 10.1161/JAHA.121.022417. Epub 2023 Jan 31. PMID: 36718857.
2. Broderick C, Kobayashi S, Suto M, **Ito S**, **Kobayashi T**. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Jan 25;1(1): CD014884. doi: 10.1002/14651858.CD014884.pub2. PMID: 36695415; PMCID: PMC9875364.
 3. Koyama Y, Miura M, **Kobayashi T**, Hokosaki T, Suganuma E, Numano F, Furuno K, Shiono J, Ebata R, Fuse S, Fukazawa R, Mitani Y. A registry study of Kawasaki disease patients with coronary artery aneurysms (KIDCAR): a report on a multicenter prospective registry study three years after commencement. *Eur J Pediatr.* 2022 Nov 25. doi: 10.1007/s00431-022-04719-x. Epub ahead of print. PMID: 36434403.
 4. Ae R, Shibata Y, **Kobayashi T**, Kosami K, Kuwabara M, Makino N, Matsubara Y, Sasahara T, Masuda H, Nakamura Y. Differences in Sensitivity Between the Japanese and Z Score Criteria for Detecting Coronary Artery Abnormalities Resulting from Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol.* 2022 Sep 19. doi: 10.1007/s00246-022-03008-6. Epub ahead of print. PMID: 36121493.
 5. Yokouchi Y, Oharaseki T, Asakawa N, Makino H, **Takahashi K**: Histological studies shed new light on the initiation and characteristics of calcification of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *Cardiovasc Pathol.* 2022 Nov-Dec; 61: 107456. doi: 10.1016/j.carpath.2022.107456. Epub 2022 Jul 19
 6. Ishizu A, Kawakami T, Kanno T, **Takahashi K**, Miyazaki T, Ikeda E, Oharaseki T, Ogawa Y, Onimaru M, Kurata M, Nakazawa D, Muso E, Harigai M: Expert perspectives on pathological findings in vasculitis. *Mod Rheumatol* 2023 Jan 3;33(1):1-11. doi: 10.1093/mr/roac043.
 7. Ito F, Oharaseki T, Tsukui D, Kimura Y, Yanagida T, Kishi F, Yamakawa Y, Kameoka Y, Suzuki S, Uno K, Suzuki O, Miura N, Ohno N, **Takahashi K**, Kono H, Suzuki K: Beneficial effects of anti-apolipoprotein A-2 on an animal model for coronary arteritis in Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022 Dec 22;20(1):119. doi: 10.1186/s12969-022-00783-7.
 8. Azumagawa K, Katayama H, Shigeri Y, **Takahashi K**, Ohta Y: An autopsy case of fulminant myocarditis accompanied with Kawasaki disease revealed by histological findings. *Pediatr Int* 2022 Jan;64(1): e15141. doi: 10.1111/ped.15141.
 9. 大原関利章, **高橋啓**: 系統的血管炎の歴史と分類. *日本臨牀* 80 (8) :1177 - 1181, 2022
 10. **Ayusawa M**, Namiki H, Abe Y, Ichikawa R, Morioka I.: Sudden Death in Patients with a History of Kawasaki Disease under School Supervision. *Children (Basel).* 2022 Oct 21;9(10):1593. doi: 10.3390/children9101593.
 11. **鮎澤衛** 川崎病の診断—最新版川崎病診断の手引き(改訂6版)のポイント. *日本医師会雑誌 特集「川崎病」 企画・監修五十嵐 隆, 磯部光章* 2022. 151: 213-217
 12. **鮎澤衛**【血管炎の診療 update-診断・治療の新展開-】最近のトピックス 川崎病性巨大冠動脈瘤の診断と治療. 2022 *日本臨床* 80: 1326-1331
 13. Johnson TA, Mashimo Y, Wu JY, Yoon D, Hata A, Kubo M, Takahashi A, Tsunoda T, Ozaki K, Tanaka T, Ito K, Suzuki H, Hamada H, **Kobayashi T**, Hara T, Chen CH, Lee YC, Liu YM, Chang LC, Chang CP, Hong YM, Jang GY, Yun SW, Yu JJ, Lee KY, Kim JJ, Park T; Korean Kawasaki Disease Genetics Consortium, Taiwan Kawasaki Disease Genetics Consortium, Taiwan Pediatric ID Alliance, Japan Kawasaki Disease Genome Consortium; Lee JK, Chen YT, **Onouchi Y**. Association of an IGHV3-66 gene variant with Kawasaki disease. *J Hum Genet.* 66: 475-489, 2021.
 14. Broderick C, Kobayashi S, Suto M, **Ito S**, **Kobayashi T**: Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 1(1):CD014884, 2023.
 15. Komatsu Y, Nozawa T, Kamiyama Y, Hattori S, Nishimura K, **Ito S**: Purple eyelid

- sign in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Pediatr Int.* 2023 Feb 17:e15510. Epub ahead of print.
16. 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.* 6(2):226-229, 2022.
 17. 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.* 32(5):930-937, 2022.
 18. Nicho N, Nozawa T, Murase A, Hayashibe R, Tanoshima R, Okubo R, Hattori S, Nishimura K, Ohya T, **Ito S**: Difficulties of diagnosing idiopathic hypertrophic pachymeningitis in children: Case report and literature review. *Mod Rheumatol Case Rep.* 7(1):233-236, 2023.
 19. Terano C, Hamada R, Tatsuno I, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Kaneko T, **Ito S**, Honda M, Ishikura K: Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Epidemiology of biopsy-proven Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: A nationwide survey in Japan. *PLoS One.* 17(7):e0270796, 2022.
 20. **伊藤秀一**: 【川崎病】免疫グロブリン静注療法抵抗性川崎病の急性期の治療. *日本医師会雑誌*, 151 巻 (2) 号 237-241, 2022.
 21. 西村 謙一, **伊藤秀一**: 血管炎症候群の症候と診断 IgA 血管炎. *日本臨床*, 80 巻 (8) 号 1255-1259, 2022.
 22. 西健太朗, **伊藤秀一**. 急性血液浄化療法の適応疾患・臨床場面 小児に対する血液浄化療法(2)川崎病, ネフローゼ症候群, 全身性エリテマトーデス, ANCA 関連血管炎など 救急・集中治療 34(4) 1537-1545 2023 年 2 月
 23. 小児リウマチ疾患トシリズマブ治療の理論と実際 監修**伊藤秀一**/森雅亮, メディカルレビュー社, 東京, 2023
 24. **伊藤秀一** 高安動脈炎の診断と治療 (小児を中心に). 小児リウマチ疾患トシリズマブ治療の理論と実際. p170-175 メディカルレビュー社, 東京, 2022
 25. **伊藤秀一** トシリズマブ (TCZ) 使用下の高安動脈炎の疾患活動性の評価. 小児リウマチ疾患トシリズマブ治療の理論と実際. p176-179. メディカルレビュー社, 東京, 2022.
2. 学会発表
 1. **小林徹**. 川崎病急性期治療の Body of Evidence. 第 42 回日本川崎病学会・学術集会, さいたま, 2022/9,
 2. **高橋啓**: 系統的血管炎の病理—大型・中型血管炎の鑑別のポイント—. 第 26 回日本病理学会中部支部スライドセミナー, 岐阜, 2023/03
 3. **高橋啓**, 横内 幸, 大原関利章, 浅川奈々絵, 佐藤若菜, 朝倉久美子, 林紀乃, 屋代真弓, 中村好一: 成人期川崎病冠後遺症の最新情報. 第 24 回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会, 松山, 2023/01
 4. 大原関利章, 浅川奈々絵, 横内幸, 三浦典子, 大野尚仁, **高橋啓**: Candida albicans 細胞壁多糖で誘導される川崎病血管炎マウスモデルの病理学的特徴と血管炎発症機序. 第 27 回日本血管病理研究会, 岐阜, 2022/11
 5. 横内幸, 大原関利章, 浅川奈々絵, 佐藤若菜, 朝倉久美子, 林紀乃, 屋代真弓, 中村好一, **高橋啓**: 川崎病既往を有する成人剖検例における冠動脈の組織学的検討. 第 42 回日本川崎病学会・学術集会, 大宮, 2022/10
 6. 横内幸, 大原関利章, 浅川奈々絵, 佐藤若菜, 朝倉久美子, 林紀乃, 屋代真弓, 中村好一, **高橋啓**: 川崎病既往成人剖検例における冠動脈瘤および非瘤部の組織学的検討. 第 58 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 札幌, 2022/07
 7. 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**: 川崎病血管炎類似マウスモデルにおける Syk 阻害薬 2 剤の血管炎抑制効果の比較検討. 第 58 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 札幌, 2022/07
 8. 横内幸, **高橋啓**: 川崎病既往を有する成人突然死例の冠動脈病理. 第 30 回日本心血管インターベンション治療学会, 横浜, 2022/07
 9. 石井大裕, 中村隆広, 武井陽, 吉橋知邦, 有坂敦

子, 大森多恵, 三澤正弘, 酒井愛子, **鮎沢衛**, 森雅亮: 当院で経験した最初の Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) の 1 例. 第 125 回日本小児科学会総会学術集会. 郡山, 2022/4

10. **鮎沢衛**: 川崎病性冠動脈病変の画像診断— 進歩と課題—. 特別企画 1 「各分野のプロフェッショナルに聴く」. 第 58 回日本小児放射線学会. 浦安, 2022/6
11. **尾内善広**: 第 58 回日本小児循環器学会シンポジウム 18 COVID-19 pandemic を踏まえ、改めて川崎病の原因を考察する 「免疫グロブリン重鎖遺伝子のバリエーションとの関連からの川崎病の病因への洞察」. 札幌, 2022/7
12. **尾内善広**: 遺伝学的見地から. 川崎病患者さんを対象とした研究から見た川崎病の病因と発症機構 II. 川崎病勉強会 2022 川崎病の病因と発症機構 アップデート. 東京, 2022/11
13. **伊藤秀一**. 小児高安動脈炎の治療と管理— トシリズムマブ治療を中心に— 第 31 回 日本小児リウマチ病学会・学術集会. 新潟, 2022/10
14. **伊藤秀一**. 川崎病の原因論 60 年の時を超えたミステリー. 第 42 回日本川崎病学会. 大宮, 2022/9
15. 大坂溪, 西健太郎, 猪野木雄太, 横田俊介, 灘大志, 佐藤舞, 諏訪部徳芳, 小椋雅夫, **伊藤秀一**, 亀井宏一. 軽微な血尿で糸球体に半月体形成を認めた顕微鏡的多発血管炎の 13 歳女児例第 125 回 日本小児科学会総会. 郡山, 2022/4
16. 神山裕二, 林邊廉, 服部成良, 村瀬絢子, 西村謙一, 野澤智, **伊藤秀一**. 肺動脈病変を合併し, 治療に難渋した多発血管炎性肉芽腫症の再燃例. 第 31 回 日本小児リウマチ病学会・学術集会, 新潟, 2022/10
17. **Miyamae T**, Manabe Y, Sugihara T, Umezawa N, Yoshifuji H, Tamura N, Abe Y, Furuta S, Kato M, Kumagai T, Nakamura K, Nagafuchi H, Ishizaki J, Nakano N, Atsumi T, Karino K, Amano K, Kurasawa T, Ito S, Yoshimi R, Ogawa N, Banno S, Naniwa T, Ito S, Hara A, Hirahara S, Uchida HA, Onishi Y, Murakawa Y, Komagata Y, Nakaoka Y, Harigai M. Pregnancy and childbirth in Takayasu arteritis in Japan - a Copenhagen, Denmark, June 2022.

nationwide retrospective study. EULAR 2022 Congress,

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
令和 4 年度 分担研究報告書

小児高安動脈炎に関する研究

研究協力者 宮前多佳子 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学・准教授
岩田直美 あいち小児保健医療総合センター免疫アレルギーセンター・副センター長
伊藤秀一 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学・教授

研究要旨【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妊娠中期以降の継続が可能であった妊娠症例の実態が検討された。実施した。【小児 TAK におけるトシリズマブ (TCZ) 使用事例集の作成】TCZ は TAK に対しては皮下注射製剤が承認されており、臨床試験は 12 歳以上を対象に実施された。12 歳未満で TCZ を必要とする症例が存在すること、対象症例が希少であることより、症例報告集を作成した。【データベース解析による TAK の診療実態などの把握】厚生労働科学研究費補助金（免疫・アレルギー疾患政策事業）難治性・希少免疫疾患におけるアンメットニーズの把握とその解決に向けた研究班との共同研究として、National Database (NDB)、小児慢性特定疾病・指定難病個票データを用いた TAK の診療実態の把握を行い、高額医薬品が高率に使用されている実態が明らかとなった。また、専門施設の高い受診率より、医療の地域格差が推察された（厚生労働省が作成・公表している統計等とは異なる）。

A. 研究目的

小児血管炎研究、また大型血管炎臨床分科会活動の一貫として小児を主とした高安動脈炎の研究を推進する。

B. 研究方法

【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実施した。【小児 TAK におけるトシリズマブ (TCZ) 使用事例集の作成】

TCZ は TAK に対しては皮下注射製剤が承認されており、臨床試験は 12 歳以上を対象に実施された。12 歳未満で TCZ を必要とする症例が存在すること、対象症例が希少であることより、症例報告集を作成した。

【データベース解析による TAK の診療実態などの把握】

厚生労働科学研究費補助金（免疫・アレルギー疾患政策事業）難治性・希少免疫疾患におけるアンメットニーズの把握とその解決に向けた研究班

(UMN 班) との共同研究として、National

Database (NDB)、小児慢性特定疾病・指定難病個票データを用いた TAK の診療実態の把握を行っ

た。（解析担当者：UMN

班 明治薬科大学 酒井良子、千葉大学 井上祐三朗）

NDB 解析

労働省から提供された NDB（2019 年 4 月から 2020 年 3 月）を用いて、高安動脈炎 (TAK) 患者を定義し、想定される医療者の UMN の検証を行った。疾患の定義は以下の通り。

ICD10 コード (M314 大動脈弓症候群 (高安病)) が一度でも確定診断として付与され、かつ以下の治療薬のうちいずれかが確定診断と同月に処方された症例のうち、以下の除外病名が付与されていない症例

治療薬：

- 経口グルココルチコイド

- メチルプレドニゾロンパルス
- 免疫抑制剤・免疫調整剤（メトトレキサート、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス、シクロスポリン）
- 生物学的製剤（トシリズマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト）

除外病名：ICD10 コード M353（リウマチ性多発筋痛症）、M316（巨細胞性動脈炎、側頭動脈炎）

小児慢性特定疾病・指定難病個票データ解析

高安動脈炎（TAK）の2018年4月～2020年3月に提出された小児慢性特定疾病データおよび指定難病患者データの解析をおこなった

C. 研究結果

【TAK 女性患者と妊娠・出産の実態調査】大型血管炎コホート研究対象施設を中心に、19施設より妊娠中期以降の継続が可能であった48例65妊娠の解析をおこなった。病型分類はI型10例、IIa型15例、IIb型12例、IV型1例、V型9例、診断年齢22才（19-37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33例（50.8%、人工授精・排卵誘発による妊娠4例を含む）であった。妊娠前治療は、PSL51妊娠（78.5%、投与量中央値7.5 mg（3-30 mg）/日）、免疫抑制薬18妊娠（27.7%、AZA（8）、TAC（7）、MTX（4）、CyA（1）、コルヒチン（1））、生物学的製剤12妊娠（18.4%、IFX（6）、TCZ（5）、ADA（1））であった。妊娠に至るまでの経過で外科的治療は6例に施行されていた（大動脈弓部癒着術（2）、大動脈基部置換術（1）、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））。妊娠経過中の治療は、PSL48妊娠（73.8%、投与量中央値9 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（20.0%、5妊娠で中止。AZA（6）、TAC（6）、CyA（1））、生物学的製剤9妊娠（13.8%、4妊娠で中止、1妊娠で新規導入、IFX（4）、TCZ（4）、ADA（1））であった。妊娠経過中の合併症は20妊娠（30.8%）に認め、高血圧が最多であった。2妊娠で重症感染

症、1妊娠で循環血漿量増加による動脈瘤拡大（出産後大動脈弓部置換術実施）が併発した。原疾患の再燃は妊娠経過中に4妊娠（6.2%）、出産後に8妊娠（12.3%）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13/62児（20.9%）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51児のうち、42児（82.4%）が完全または混合で母乳栄養が可能であった。【小児TAKにおけるトシリズマブ（TCZ）使用実例集の作成】

小児TAKに対するトシリズマブ使用の詳細として実症例の経過を、「小児リウマチ疾患トシリズマブ治療の理論と実際」として出版した。有効7例、無効1例の経過が示された。12歳未満では、TCZ皮下注射製剤、点滴製剤双、方の投与例の報告があった。

【データベース解析によるTAKの診療実態などの把握】

NDB 解析

疾患定義に合致した人数は7,426人（女性79.4%、年齢層別構成比0-14歳1.3%、15-24歳7.2%、25-39歳18.2%、40歳以上73.3%）であった。

治療薬の処方割合：経口グルココルチコイドは94.3%で、いずれの年齢階層においても90%以上であった。トシリズマブ（TCZ）は16.0%で、2017年に本疾患に承認された皮下注射製剤は14.8%、保険適用外である点滴製剤は1.4%で処方されていた。TCZは40歳以上と比べ若年層においてより処方割合が高い傾向であった。また、10歳未満の症例に限したTCZ処方に占める点滴製剤の割合は、対象が10人未満のため匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報の提供に関するガイドラインにより公表不可である。TCZ以外の生物学的製剤（インフリキシマブ、エタネルセプト）の処方割合はそれぞれ、3.4%、0.5%だった。

治療薬の薬剤費：一人あたりの薬剤費（/月）はTAK全体では2,2450円、TCZの処方を有した症例では90,324円、TCZの処方がなかった症例は9,536円だった。

検査・手術の実施割合：PET-CTは10.6%、心エコー検査は39.9%、CTは61.5%、MRIは34.6%の患者

に施行された。何らかの TAK 関連の手術（人工血管置換術、大動脈弁置換術、大動脈基部置換術、冠動脈バイパス手術、経皮的冠動脈形成術、血管内ステントグラフト内挿術）が施行された患者の割合は 1% 台だった。また、年齢階層別（0-14 歳、15-24 歳、25-39 歳、40 歳以上）に見ると、いずれの合併症も 40 歳以上は他の年齢階層と比べて有病率が高かった。

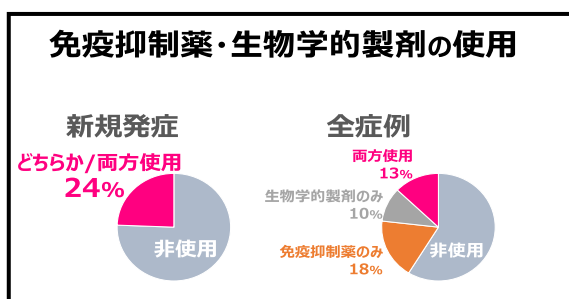
併存症の有病率：高血圧は 34.6%、糖尿病は 14.8%、骨粗鬆症は 47.7%、うつ病は 6.2% だった。

受診施設：専門施設（小児リウマチ中核病院またはリウマチ教育認定施設またはリウマチ専門医所属施設）に受診した患者の割合は 81.4% だった。

小児慢性特定疾病・指定難病個票データ解析

小児慢性特定疾病データは、データ集積された自治体が少なく、解析不可能であった。

TA は 3,290 例を解析対象とした。発症 1 年未満の新規発症例は 198 例であった。男女比は 1:7.3 と女性が多く、申請時年齢は 60-64 才の年齢区分が 9.8%、発症年齢は 20-24 才が 16.2% と最も多かった。



bDMARDs は新規発症例の 17% で使用され、トシリズマブ (TCZ) 皮下注射 (TCZsc) がその 84% を占めた。全症例では 24% に bDMARDs が使用され、その 71% が TCZsc であったが、TCZ 静注や他の bDMARDs を使用している症例も認められた。全症例の 66% が重症度 III ~ V 度と重度の臓器障害を認めていた。

D. 考察

【TAK 女性患者と妊娠・出産の実態調査】

今回検討した妊娠中期以降継続しえた症例は、ほとんどが疾患活動性が低い状態で妊娠に至った。重篤な産科合併症はなく出産に至り、原疾患の再

燃率が 妊娠経過中に 6.2%、出産後に 12.3% であることが明らかになった。また出生児の約 30% が低出生体重児であったが、その因果関係は不明である。本研究の限界は、妊娠を希望しながらも妊娠できなかった女性における、TAK の病態や医療が不明であり、対象が妊娠中期以降継続し得た症例であることである。しかし、本検討は、低疾患活動性を維持した状態で妊娠に臨めば、比較的安全な妊娠転帰が期待できることを示唆するものである。TAK 治療の進歩に伴い、妊娠を望むより多くの TAK 女性が早期に病勢を抑制し、疾患活動性を低く維持することが望まれる。本研究結果は 2022 年 6 月欧州リウマチ学会で発表し、論文化を進めている。

【小児 TAK におけるトシリズマブ (TCZ) 使用実例集の作成】

TAK における TCZ 皮下注射製剤については、添付文書では、「臨床試験において、12 歳未満の小児等に対する使用経験が得られていないことから、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。」となっている。一方、代表的な小児慢性性疾患である若年性特発性関節炎で承認されている TCZ は点滴製剤であり、小児の体重に応じた用量の設定が可能である。小児高安動脈炎における TCZ の有効性、安全性を含めた使用実態を共有されたことは、今後の小児 TAK 診療の参考となった。

【データベース解析による TAK の診療実態などの把握】

NDB 解析

本邦では、2018 年 4 月に PET-CT が診断への有用性が評価され、また TCZ が臨床試験を経て 2017 年に本疾患に承認された。本解析データの対象（2019 年 4 月から 2020 年 3 月）は承認からそれほど経っていない時期であったが、PET-CT は全症例の 10.6% で実施されていた。新規発症例を抽出することは本解析では困難であるが、新規診断例ではより高率に実施されていると推察される。

TCZ は 16.0% で処方されていた。本邦で実施された TAK に対する臨床試験では、12 歳以上を対象と

しており、皮下注射製剤のみが承認となっている。12歳未満のTAK症例におけるTCZの使用実態の把握はUMNとして挙げられていたが、該当する症例は少数であったため詳細についての結果は匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報の提供に関するガイドラインにより公表不可であった。

小児慢性特定疾病・指定難病個票データ解析

本研究で対象としたのは2018および2019年度であり、COVID-19流行直前の医療実態を反映しているものである。高額医薬品が高率に使用されている実態が明らかとなった。

E. 結論

小児、妊娠例を含むTAKの診療実態を明らかにした。データ解析により、高額医薬品が高率に使用されている実態が明らかとなった。また、専門施設の高い受診率より、医療の地域格差が推察された。なお、当該資料は厚生労働省が作成・公表している統計等とは異なるものである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

小児リウマチ疾患トシリズマブ治療の理論と実際
監修 伊藤秀一/森雅亮. メディカルレビュー社,
東京. 2023,

2. 学会発表

Miyamae T, Manabe Y, Sugihara T, Umezawa N, Yoshifuji H, Tamura N, Abe Y, Furuta S, Kato M, Kumagai T, Nakamura K, Nagafuchi H, Ishizaki J, Nakano N, Atsumi T, Karino K, Amano K, Kurasawa T, Ito S, Yoshimi R, Ogawa N, Banno S, Naniwa T, Ito S, Hara A, Hirahara S, Uchida HA, Onishi Y, Murakawa Y, Komagata Y, Nakaoka Y, Harigai M. Pregnancy and childbirth in Takayasu arteritis in Japan - a nationwide retrospective study. EULAR 2022 Congress,

Copenhagen, Denmark, June 2022.

井上祐三朗, 酒井良子, 井上永介, 光永可奈子, 清水正樹, 杉原毅彦, 田中孝之, 松下雅和, 森雅亮, 吉藤元, 西小森隆太, 宮前多佳子 指定難病データを用いた関節型若年性特発性関節炎および高安動脈炎の医療実態の検討 第67回日本リウマチ学会総会・学術大会. 2023. 4, 福岡

H. 知的財産権の出願・登録

なし

川崎病関連遺伝子に関する研究

研究協力者 尾内善広 千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学 教授
小林 徹 国立成育医療研究センター 臨床研究センター
データサイエンス部門 部門長
鮎澤 衛 神奈川工科大学健康医療科学部 特任教授

研究要旨 川崎病の発症メカニズムに関連する遺伝子の検索のため、一方のみが複数回川崎病を発症した一卵性双生児ペア間の遺伝的差異の検討を、近年複数使用可能となった治療薬のオプションを最適に選択するための基盤データとすることを目的に、プレドニゾロンを初期治療に用いられた川崎病患者を対象としたゲノムワイド関連解析を進めている。また COVID-19 関連小児多系統炎症性症候群と川崎病との関係をひも解く糸口となることを期待し、新型コロナワクチン接種後の抗体価と、川崎病罹患感受性遺伝子であり、中和抗体の構成要素としても知られる IGHV3-66 の遺伝子多型との関連を検討し、川崎病発症リスクと関連する rs6423677 C アレルと接種後の高い抗体価が優位に関連することを見出した。

A. 研究目的

近年、モデルマウスの解析や患者試料を用いた研究により自然免疫を中心とした川崎病血管炎の病態に関する理解が進みつつある。またステロイドやシクロスポリンの併用による標準治療の強化の有効性が高いエビデンスで示され、川崎病の研究の進捗は基礎、臨床の両面において著しいものがある。しかし、1967年の川崎富作博士による本疾患の報告以降、1)発症の直接の契機となる因子は特定されておらず、2)強化した初期治療によっても冠動脈病変の完全なる抑制は実現していない。また、COVID-19 関連小児多系統炎症性症候群により、3)川崎病と新型コロナウイルスとの関係の可能性が新たに注目が集まった。本研究はこれらの課題に関し、遺伝要因の研究を通じ解決・解明に資する情報を得ることを目的としている。1)については、通常とは異なる強い易罹患性を示す患者の遺伝要因 2) については、強化治療に対して不応あるいは、CAL を生じた症例に

共通する遺伝要因、3)については川崎病と新型コロナウイルス感染症に共通の遺伝要因を特定することが解決の糸口となると考え研究を進めている。

B. 研究方法

1) 易罹患性の顕著な違いがみられた一卵性双生児の遺伝学的検討

一方のみに川崎病が3回みられた一卵性双生児ペアとその両親から同意のもと採血を行い、ゲノムDNAを抽出、これらについての全ゲノムシーケンズ解析をマクロジェン・ジャパン社への外部委託により実施し、Raw Data (fastq形式)を得た。Raw Dataの解析はGenome Analysis Toolkit (gatk) best practices™の手順に従い、行った。GRCh38参照ゲノム配列へのマッピング、種々のフィルタリングの後に、易罹患性の違いの原因は双胎化後に一方の児の細胞内に生じた体細胞遺伝子変異にあるという仮説のもと、両親になく双胎の既往児のみにみられるバ

リアントの網羅的な抽出を行った。

2) ステロイドによる強化初期治療を受けた症例の重症化リスクの遺伝要因の解析

川崎病遺伝コンソーシアム (Japan Kawasaki Disease Genome Consortium) でこれまでに DNA 試料と臨床情報を収集済みの川崎病患児のうち、プレドニゾロン (PSL) 併用による強化初期治療を受けたものを抽出した (359 名)。これらについて、東アジア人の解析に最適化されたゲノムアレイ

(Illumina, Asian Screening Array) を用いたゲノムワイドの一塩基バリエント (SNV) タイピングを実施した。

3) 川崎病罹患感受性遺伝子バリエント *IGHV3-66* の機能的バリエントと新型コロナワクチン接種後の抗体価との関連の解析

IGHV3-66 遺伝子の免疫グロブリン重鎖における利用頻度に大きな影響を持つことは既知の同遺伝子内の SNV (rs6423677 A>C) と川崎病発症リスクとの関連、COVID-19 パンデミック後に複数報じられた、抗 SARS-CoV-2 Spike タンパク中和抗体における *IGHV3-66* とそのパラログである *IGHV3-53* の重要性の知見から着想し、新型コロナワクチン接種後の抗体価上昇の個人差と両遺伝子のバリエントとの関連を検討することとした。千葉大学医学部附属病院コロナワクチンセンターで 2021 年 3 月から実施した職員対象の 2 回のワクチン接種 (Pfizer/BioNTech BNT126b2) を受けた 2015 名から研究参加の同意を得たうえで接種前に採血を行い、ゲノム DNA を抽出した。96 人の対象者から先行研究 (Kageyama T. et al. *Clin Microbiol Infect.* 2021) で収集済みのワクチン接種前の末梢血単核球について、IgD の重鎖レパトア分析を行い、IgD 重鎖における *IGHV3-53* の利用頻度についてのデータを取得、遺伝子内のバリエントの遺伝型を直接シーケンス法で決定し、両者に相関の見られるバリエントを決定した。そのように決定した *IGHV3-53* のバリエントと *IGHV3-66* 内の rs6423677 について、全対象者の遺伝型を TaqMan

法により決定した。先行研究で取得済みの 1 回目接種 0-2 週前、2 回目接種 2-5 週後に測定済みの抗 S 抗体価、性別、年齢、飲酒量、接種ワクチン間隔、2 回目接種後抗体価測定までの期間の情報を取得、遺伝型と接種後抗体価との多変量線形回帰分析による関連の検討において用いた。

(倫理面への配慮)

研究 1 おとび 2 は千葉大学大学院医学研究院の、研究 3 は千葉大学医学部附属病院の生命倫理審査委員会による研究計画の審査・承認を得て実施した。試料の採取に先立ち、すべての研究参加者に対し文書を用いた説明を行い、書面による同意意思の表示を受けた。ワクチン研究の対象者については、提供済み試料と情報の利用に関し情報公開によるオプトアウト機会を設けた。

C. 研究結果

1) 両親になく双胎のうちの川崎病既往児にのみ見られる SNV、挿入欠失バリエント (Indel) の候補のうち、Variant Effect Predictor により、何らかの遺伝子の機能に対する効果が HIGH と予測されたものが 23 遺伝子近傍の 25 か所確認されている。

2) 657,060 SNV の遺伝型データに対し call rate (<95%), Hardy-Weinberg 平衡からの逸脱 ($P < 0.00001$)、マイナーアレル頻度の閾値 (<1.0%) でフィルタリングを行い対象とする SNV を 466,821 か所に絞った。また IBS 解析において患者間に三度近親ないしそれより近い血縁関係が疑われる 1 組から 1 人、1000 genomes の東アジア人集団の遺伝型データとともに行った主成分分析により東京在住日本人 (JPT) 集団と同じ遺伝的特徴をもつクラスターに属さないと思われた 9 人を除外した。NBDC からはデータ提供の承認を得ており、近日中に追加治療を要した患者 106 人、Z スコア 2.5 以上の冠動脈瘤を形成した患者 49 人等をそれぞれをケース、それ以外をコントロールと見立て、複数のデザインによるゲノムワイド関連解析を実施する予定である。

3) *IGHV3-66* に対する rs6423677 と同様の効果を

IGHV3-53 遺伝子内の rs11623191 (C>T) が同遺伝子に対し有することが明らかになった (図 1)。そこで、これら 2 つのバリエーションおよびそれぞれのバリエーションの高利用頻度関連アレル (rs6423677 C および rs11623191 T) の合計保有数を説明因子とした単変量線形回帰分析を行ったところ、単独のバリエーションとしては rs6423677 C アレルが対数変換後の抗体価と正の関連を示し、2 つの座位の高利用頻度関連アレル合計数を説明因子とした場合、単独の場合よりも大きな効果を示すことが分かった (図 2)。続く使用薬剤、飲酒歴等の既報の予測因子を共変量として加えた多変量線形回帰分析においても 2 つの座位のアレル数は有意な効果をもつ説明因子であることが確かめられた (図 3)。

D. 考察

近年川崎病発症の病態について病原体関連分子パターン (PAMPS) とダメージ関連分子パターン

(DAMPS) が関与した自然免疫応答の vicious circle であるという説が有力視されている。また新型コロナウイルス感染後の一部の小児に生じる小児 COVID-19 関連多系統炎症性症候群 (MIS-C) に川崎病類似の症状がみられる／診断基準を満たす症例が含まれることから、両疾患の間に共通する病態あるいは分子経路の関与の可能性が浮上した。一方で、治療に関しては、初期治療を強化することで CAL をより効率よく抑制することができることが示され、急性期治療ガイドラインにも重症化が予測される症例に対し標準治療である大量ガンマグロブリン静注と経口アスピリンを組み合わせた初期治療と併用することが推奨される薬剤としてステロイド、シクロスポリンが掲載されるようになった。しかし、川崎病に保険適用のあるその他の薬剤を含め、いずれを選択してもなお数%の患者に形成する CAL が臨床的な課題として残っている。一方、シクロスポリンに関しては、治療法開発の契機となった遺伝要因そのものの有無により CAL 予防効果が大きく異なる可能性が示されており (Hamada H. et al.

Lancet 2019)、検証が行われつつある。川崎病の発症を予防する手段がなく、原因に根差した根本的な治療法も未開発である現状、作用機序および異質性のある重症化メカニズムの、個々の患者への寄与の比重の違いに応じた薬剤選択の最適化が求められている。PSL 投与症例の GWAS により、PSL を積極的に用いるべき患者を識別可能になれば、そのような精密医療の実現に近づくとと思われる。

川崎病には約 1% の頻度で再発例が存在することが以前から全国疫学調査で指摘されてきた。中には稀ながら 3 回、4 回ないしそれ以上に頻回の再発を繰り返す症例もあることも知られている。易罹患性が一卵性双生児間でも異なりうることは様々な疾患で知られているが、食習慣、運動など環境要因の影響の大きな成人期の生活習慣病と異なり、同じ環境で暮らし、同じ食事を摂取する境遇にある小児期の疾患の場合、その違いは遺伝的なものに起因する可能性が高いといえる。一卵性双生児は遺伝的には原則として同一である上に、生まれてからの環境要因への曝露も年少であるほど極めて同一性が高い。よって、幼少期の一卵性双生児間の体質の違いは両者の間に双胎化後に生じた限られた数の遺伝的差異によってもたらされたものである可能性は必然的に高くなる。川崎病の頻回再発をもたらすような強い易罹患性の遺伝要因は寄与の大きい単一～少数の遺伝的バリエーションによって規定されるという仮説が正しいとすれば、そのバリエーションにより影響を受ける遺伝子の産物、関与する分子経路は少なくともその症例においては、発症メカニズムの根幹に位置するものである可能性は高くなるため、その同定により、重要な情報が得られることが期待できる。しかし、そのような遺伝要因の検索を頻回再発孤発例と、血縁関係のない単回発症例や健常者との間の比較で行う場合、候補となるバリエーションが非常に多数となることが予想され、絞り込みを行う上で大きな障壁となる。この点において、一卵性双生児を対象に行う本研究では、双胎化後比較的早期に生じる体細胞変異のみに注目すればよく、複数の一卵性双生児を比

較した先行研究によれば、違いの中央値は14であったとされ (Jonsson H. et al. *Nat Genet.* 2021)、その少なさは大きなアドバンテージとなる。今回4名のうち川崎病罹患歴のある双子の一方の児のみにみられる一塩基バリエントおよび短い挿入欠失バリエントに絞って暫定的にバリエント効果の高いもの (ナンセンス変異やフレームシフト変異、スプライス変異など loss of function となると予想されるもの) を抽出したが、中等度のバリエント効果 (Impact=moderate) と評価されるミスセンス変異による優性阻害効果、機能獲得変異が原因である可能性もある。またコピー数バリエント (copy number variant)、構造バリエント (structural variant) についての検討も可能なデータセットであるため、引き続きフィルタリングや絞り込み方法も変えながら原因バリエントの特定を目指していく予定である。

IGHV3-66 遺伝子内にあり川崎病発症リスクと関連する rs6423677 はリスク関連アレル (Cアレル) において免疫グロブリン重鎖可変領域内での同遺伝子の利用頻度が高く、他方のAアレルでは *IGHV3-66* の利用はほぼ失われるなることが分かっている

(Johnson TA et al. *J Hum Genet.* 2021)。即ち免疫グロブリン分子あるいはB細胞が川崎病病態に促進的に関与していることが示唆される。SARS-CoV-2のSタンパクの受容体結合ドメインを認識し、ウイルス中和活性を有する抗体の重鎖可変領域の構成に二つの *IGHV* 遺伝子 (*IGHV3-53/-66*) が最も高頻度に関与していることが複数の研究で示されコンセンサスとなっているが、同様の関係はインフルエンザと *IGHV1-69* との間にもみられ、それぞれの *IGHV* 遺伝子がカバーする病原体に遺伝子ごとの特徴があると思われる。従って *IGHV3-66* が重鎖の構成に含まれる免疫グロブリンまたは、B細胞受容体に結合・認識されやすい抗原の中に川崎病発症の契機となるものが含まれているという考察が成り立つ。MIS-Cは症状のオーバーラップに加え、不顕性なものも含む感染症の後に一部の患者に続発する病態という疾患

概念についての共通認識においても川崎病と重なる部分が多いことから、MIS-Cの病因病態の知見は川崎病の理解にも役立つものと期待される。同時に *IGHV3-66* およびそのバリエントと MIS-C の発症リスクとの関連について、今後の解明が待たれるところである。

E. 結論

川崎病は多因子疾患であり、個人、集団の遺伝的特性が発症および重症化リスクに遺伝要因が関与することはすでにこれまでの研究から明らかである。川崎病発症以来の謎の解明や、臨床上有益な知見の取得が期待される、様々な研究デザインによる遺伝学研究が進行中である。罹患率が最も高く、遺伝的に比較的均質な単一民族による日本が果たすべき役割は大きいと言え、引き続きオールジャパン体制で世界をリードしていくことが望まれる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Mashimo Y, Yamazaki K, Kageyama T, Tanaka S, Taniguchi T, Matsushita K, Igari H, Hanaoka H, Yokote K, Nakajima H, Onouchi Y. Germline variants of *IGHV3-53 / V3-66* are determinants of antibody responses to the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Infect.* 2022 Dec;85(6):702-769. doi: 10.1016/j.jinf.2022.10.015.
- Broderick C, Kobayashi S, Suto M, Ito S, Kobayashi T. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Jan 25;1(1): CD014884. doi: 10.1002/14651858.CD014884.pub2. PMID: 36695415; PMCID: PMC9875364.
- Ayusawa M, Namiki H, Abe Y, Ichikawa R,

Morioka I.: Sudden Death in Patients with a History of Kawasaki Disease under School Supervision. *Children (Basel)*. 2022 Oct 21;9(10):1593. doi: 10.3390/children9101593.

歩と課題一. 特別企画1 「各分野のプロフェッショナルに聴く」. 第 58 回日本小児放射線学会. 浦安, 2022/6

・ 尾内善広: 第 58 回日本小児循環器学会シンポジウム 18 COVID-19 pandemic を踏まえ、改めて川崎病の原因を考察する 「免疫グロブリン重鎖遺伝子のバリエーションとの関連からの川崎病の病因への洞察」. 札幌, 2022/7

2. 学会発表

- ・ 小林徹: 川崎病急性期治療の Body of Evidence. 第 42 回日本川崎病学会・学術集会, さいたま, 2022/9
- ・ 鮎澤衛: 川崎病性冠動脈病変の画像診断一進
- H. 知的財産権の出願・登録なし

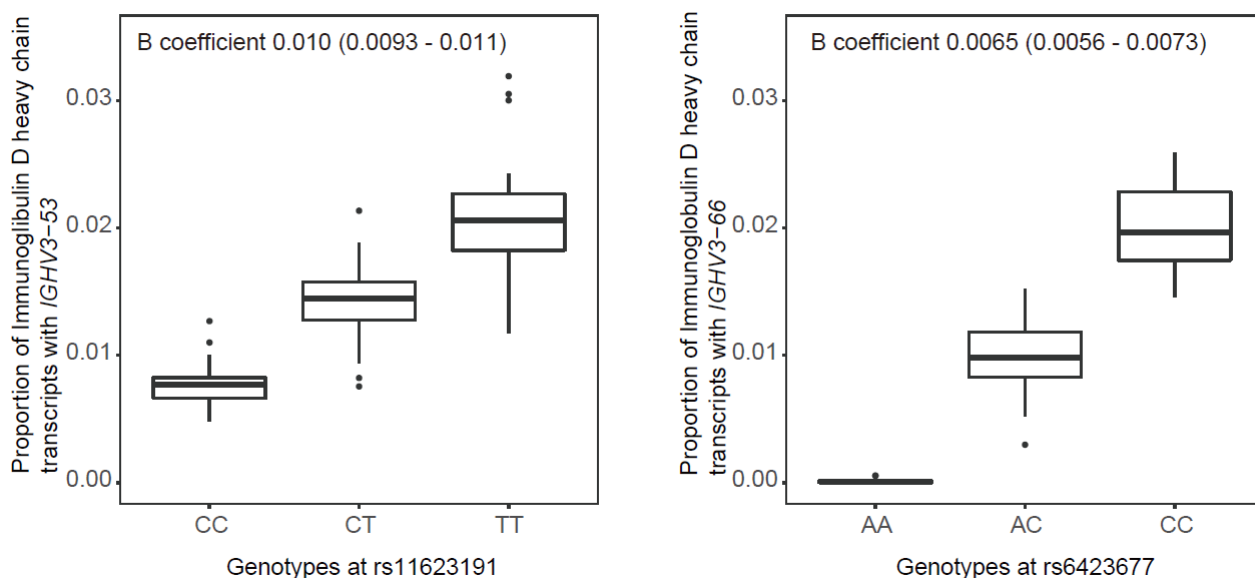


図1 免疫グロブリン重鎖可変 (*IGHV*) 遺伝子内の一塩基バリエーション (SNV) の遺伝型と IgD 重鎖転写物における遺伝子の使用率.

Variant	Genes	Alleles	Regression Coefficient [B]	95% confidence interval	P value
rs11623191	<i>IGHV3-53</i>	C/T	0.0021	-0.071–0.075	0.96
rs6423677	<i>IGHV3-66</i>	A/C	0.080	0.0085–0.15	0.028
2 SNVs ^a	<i>IGHV3-53/V3-66</i>	–	0.095	0.018–0.17	0.015

図2 SNV 対立遺伝子と SARS-CoV-2 Spike タンパクに対する log₂ 変換抗体価に関する単変量線形回帰分析

結果.

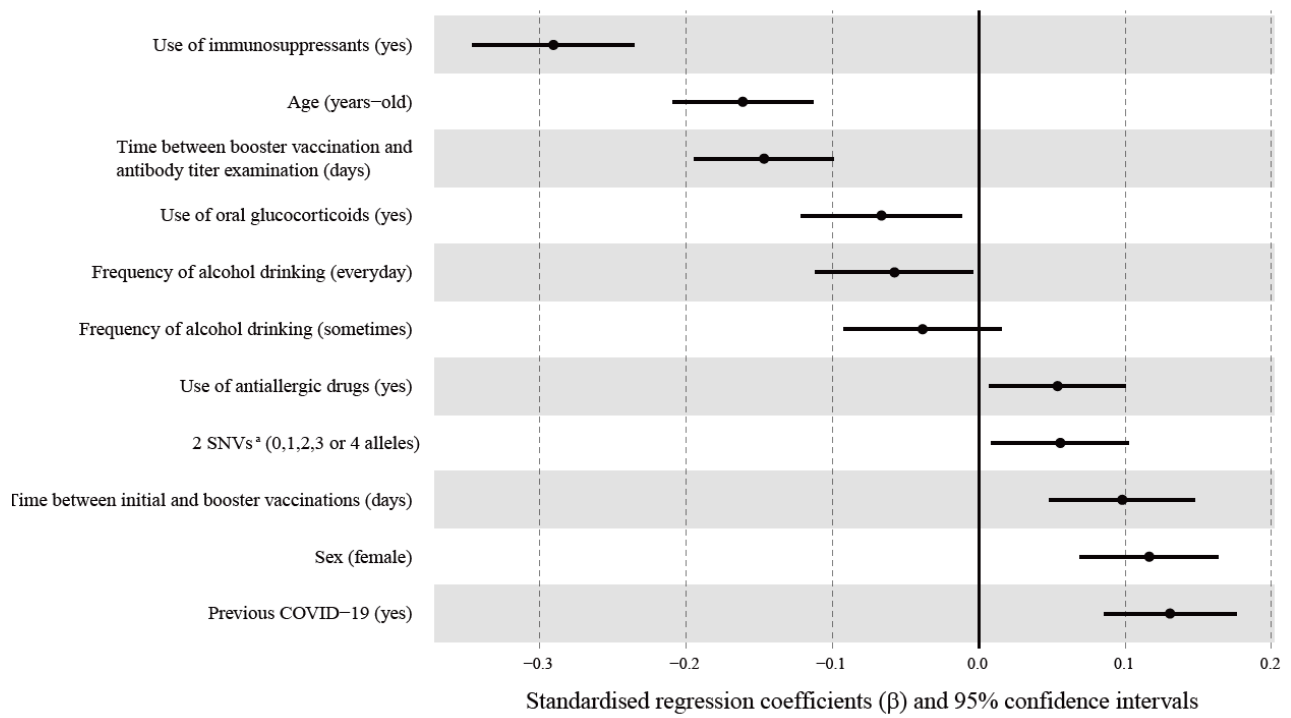


図3 ワクチン接種後の SARS-CoV-2 Spike タンパクに対する抗体価の様々な予測因子に関する多変量線形回帰分析の結果

別添5

IV. 刊行物一覽

研究成果の刊行に関する一覧表（2022年）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
川上民裕	ベーチェット病	葉山惟大	Monthly Book Derma.	全日本病院出版会	東京	2022	53-60
川上民裕	自己炎症性疾患としての壊疽性膿皮症	佐藤伸一	皮膚科	科学評論社	東京	2022	660-667
川上民裕	結節性多発動脈炎・皮膚動脈炎（皮膚型結節性多発動脈炎）	大槻マミ太郎	Visual Dermatology	学研メディカル秀潤社	東京	2023	162-164
川上民裕	血管炎とウイルス感染症	佐藤伸一	皮膚科	科学評論社	東京	2023	274-281
川上民裕	紫斑を生じる皮膚疾患	常深祐一郎	皮膚疾患診療実践ガイド第3版	文光堂	東京	2022	16-18
川上民裕	リベドを生じる皮膚疾患	常深祐一郎	皮膚疾患診療実践ガイド第3版	文光堂	東京	2022	33-34

川上民裕	IgA 血管炎	常深祐一郎	皮膚疾患診療実践ガイド第3版	文光堂	東京	2022	367-371
川上民裕	慢性（特発性）色素性紫斑	常深祐一郎	皮膚疾患診療実践ガイド第3版	文光堂	東京	2022	367-368
川上民裕	血管炎	神人正寿	皮膚科診療秘伝の書	南江堂	東京	2022	49-55
川上民裕	結節性多発動脈炎	高橋健造	皮膚疾患最新の治療2023-2024		東京	2023	91
川上民裕	ベーチェット病皮膚病変	岳野光洋	現場がエキスパートに聞きたいベーチェット病	日本医事新報社	東京	2023	16-22
宮崎龍彦	組織の取り扱いと固定方法の基礎 — 生命現象をミクロのレベルで可視化して捉える大切な	日本組織細胞化学会	組織細胞化学2022	学際企画	東京	2022	21-39
中岡 良和	大動脈疾患（大動脈瘤、大動脈解離、高安動脈炎）	矢崎義男・小室一成	内科学（第12版）	朝倉書店	東京	2022年	II-254-261

中岡 良和	高安動脈炎	伊藤浩・山下武志	循環器疾患 最新の治療2 022-2023	南江堂	東京	2022年	301-304
中岡 良和	生物学的製剤 (IL-6 阻害薬)	日本リウマチ財団/日本リウマチ学会 教育研修委員会	リウマチ病学テキスト	南江堂	東京	2022年	542-544
中岡 良和	肺高血圧症	伊東史子・福原茂朋	血管・リンパ管の機能制御と疾患メカニズム	化学同人	京都	2022年	177-187
内田治仁	高安動脈炎	柏原直樹	腎臓症候群 (第3版) II I	日本臨床社		2022	248-253
廣村桂樹	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(Churg-Strauss 症候群)	柏原直樹	別冊日本臨床 腎臓症候群 (第3版)	日本臨床社	東京	2022	176-182
坂入 徹、廣村桂樹	血管炎に伴う腎障害	柏原直樹	別冊日本臨床 腎臓症候群 (第3版)	日本臨床社	東京	2022	206-211

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
Danda D, Manikuppam P, Tian X, Harigai M.	Advances in Takayasu arteritis: An Asia Pacific perspective.	Front Med (Lausanne).	9	952972	2022
Harigai M, Takada H.	Avacopan, a selective C5a receptor antagonist, for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.	Mod Rheumatol	32	475-483	2022
Ishizu A, Kawakami T, Kanno H, Takahashi K, Miyazaki T, Ikeda E, Oharaseki T, Ogawa Y, Onimaru M, Kurata M, Nakazawa D, Muso E, Harigai	Expert perspectives on pathological findings in vasculitis.	Mod Rheumatol	33	1月11日	2023
Arimura Y, Sobue G, Hattori N, Takashima H, Harigai M, Nagata K, Makino H.	Intravenous immunoglobulin for chronic residual peripheral neuropathy in microscopic polyangiitis: A multicentre randomised double-blind trial.	Mod Rheumatol		doi: 10.1093/mr/roac137	2022
Harigai M, Miyamae T, Hashimoto H, Yoshida A, Yamashita K, Nakaoka Y.	A Multicentre, Large-Scale, Observational Study of Tocilizumab in Patients with Takayasu Arteritis in Japan: The ACT-Bridge Study.	Mod Rheumatol		doi: 10.1093/mr/roac099	2022

<p>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.</p>	<p>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.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>32</p>	<p>930-937</p>	<p>2022</p>
<p>Watanabe R, Oshima M, Nishioka N, Sada KE, Nagasaka K, Akiyama M, Ando T, Higuchi T, Inoue Y, Kida T, Mutoh T, Nakabayashi A, Onishi A, Sakai R, Waki D, Yamada Y, Yajima N, Tamura N, Kaname S, Harigai M.</p>	<p>Systematic review and meta-analysis for 2023 clinical practice guidelines of the Japan research committee of the ministry of health, labour, and welfare for intractable vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>		<p>doi: 10.1093/mr/roac114</p>	<p>2022</p>
<p>Nagasaka K, Amano K, Dobashi H, Nagafuchi H, Sada KE, Komagata Y, Yamamura M, Kato M, Endo T, Nakaya I, Takeuchi T, Murakawa Y, Sugihara T, Saito M, Hayashi T, Furuta S, Tamura N, Karasawa K, Banno S, Endo S, Majima M, Kaname S, Arimura Y, Harigai M.</p>	<p>Nation-wide Cohort Study of Remission Induction Therapy using Rituximab in Japanese patients with ANCA-Associated Vasculitis: effectiveness and safety in the first six months.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>		<p>doi: 10.1093/mr/roac150</p>	<p>2022</p>

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.	Association between the patterns of large-vessel lesions and treatment outcomes in patients with large-vessel giant cell arteritis.	Mod Rheumatol		doi: 10.1093/mr /roac122	2022
Yoshinari M, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Arimura Y, Amano K, Yuzawa Y, Sada KE, Atsumi T, Dobashi H, Hasegawa H, Harigai M, Matsuo S, Makino H, Ishizu A.	Low disease activity of microscopic polyangiitis in patients with anti-myosin light chain 6 antibody that disrupts actin rearrangement necessary for neutrophil extracellular trap formation.	Arthritis Res Ther.	24	274	2022
Sada KE, Kaname S, Higuchi T, Furuta S, Nagasaka K, Nanki T, Tsuboi N, Amano K, Dobashi H, Hiromura K, Bando M, Wada T, Arimura Y, Makino H, Harigai M.	Validation of new ACR/EULAR 2022 classification criteria for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.	Mod Rheumatol		doi: 10.1093/mr /road017.	2023
Kurokawa M, Higuchi T, Hirahara S, Watanabe K, Yamada R, Nakamura S, Takada H, Majima M, Motoyama R, Hanaoka M, Katsumata Y, Harigai M.	A case of Takayasu arteritis complicated with acute pericarditis at initial presentation.	Mod Rheumatol Case Rep	7	154-159	2022

Konda N, Sakai R, Saeki K, Matsubara Y, Nakamura Y, Miyamae T, Nakaoka Y, Harigai M.	Nationwide clinical and epidemiological study of large-vessel vasculitis in Japan in 2017.	Mod Rheumatol		doi: 10.1093/mr/road019.	2023
Abe Y, Kusaoi M, Tada K, Yamaji K, <u>Tamura N.</u>	Efficacy of plasma exchange therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with microscopic polyangiitis.	Ther Apher Dial	26	515-521	2022
Harigai M, Kaname S, <u>Tamura N.</u> , 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	33(2)	338-345	2022
Miyawaki Y, Fujii T, Anan K, Kodera M, Kikuchi M, Sada KE, Nagasaka K, Bando M, Sugiyama H, Kaname S, Harigai M, <u>Tamura N.</u>	Concordance between practice and published evidence in the management of ANCA-associated vasculitis in Japan: a cross-sectional web-questionnaire survey.	Mod Rheumatol		doi: 10.1093/mr/roac118	2022
Watanabe R, Oshima M, Nishioka N, Sada KE, Nagasaka K, Akiyama M, Ando T, Higuchi T, Inoue Y, Kida T, Mutoh T, Nakabayashi A, Onishi A, Sakai R, Waki D, Yamada Y, Yajima N, <u>Tamura N.</u> , Kaname S, Harigai M.	Systematic review and meta-analysis for 2023 clinical practice guidelines of the Japan research committee of the ministry of health, labour, and welfare for intractable vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis.	Mod Rheumatol		doi: 10.1093/mr/roac114	2022

Kawamata N, Abe Y, Makiyama A, Ashizawa K, <u>Tamura N.</u>	PET/CT Reveals Localized Inflammation in the Temporal, Vertebral, and Lower Extremity Arteries in Giant Cell Arteritis.	Clin Nucl Med	doi: 10.1097/RU.0000000000004527.		2023
Abe Y, Kawamata N, Makiyama A, Ashizawa T, Hayashi T, <u>Tamura N.</u>	In lupus cystitis, is the urinary tract dilated or obstructed?	Immun Inflamm Dis	doi: 10.1002/idd3.777.		2023
Kawasaki A, Sada KE, Kusumawati PA, Hirano F, Kobayashi S, Nagasaka K, Sugihara T, Ono N, Fujimoto T, Kusaoi M, <u>Tamura N</u> , Kusanagi Y, Itoh K, Sumida T, Yamagata K, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N.	Association of HLA-class II alleles with risk of relapse in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis in the Japanese population.	Front Immunol	doi: 10.3389/fimmu.2023.1119064.		2023
<u>田村直人</u>	血管炎の分類と疫学 血管炎の疫学.	日本臨床	80	1182-1186	2022
<u>田村直人</u>	中小型血管炎.	日本皮膚科学会雑誌	132	331	2022
Daisuke Tsukui, Shunsei Hirohata, Hirotohi Kikuchi, Hiroshi Uozaki, Hajime Kono	Histopathology of pulmonary thromboembolism in a patient with Behçet's disease.	Clinical and Experimental Rheumatology	40	1584-1587	2022

Fuyu Ito, Toshiaki Oharaseki, Daisuke Tsukui, Yoshitaka Kimura, Tamiko Yanagida, Fukuko Kishi, Yoshio Yamakawa, Yosuke Kameoka, Shoichi Suzuki, Kazuko Uno, Osamu Suzuki, Noriko N Miura, Naohito Ohno, Kei Takahashi, Hajime Kono, Kazuo Suzuki	Beneficial effects of anti- apolipoprotein A-2 on an animal model for coronary arteritis in Kawasaki disease.	J Clin Med.	12	292	2022
Takafumi Tomizuka, Hirotoshi Kikuchi, Mai Okubo, Kurumi Asako, Satoshi Miyata, Hajime Kono	Natural History of Behçet's Disease Focusing on Remission of Oral Ulcers.	Modern rheumatolog y			2022
Tsutsui H, Kikuchi H, Oguchi H, Kono H, Ohkubo T	Validity and reliability of a checklist for patients with Behçet's disease based on the International Classification of Functioning, Disability and Health	Rheumatol Int.	42	159-165	2022
中島 塁, 河野 肇	【好酸球性消化管疾患および類 縁・鑑別疾患】多発血管炎性肉芽 腫症(ウェゲナー肉芽腫)	消化器・肝 臓内科	11	181-185	2022
Takeno M, Dobashi H, Tanaka Y, Kono H, Sugii S, Kishimoto M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Ishigatsubo Y.	Apremilast in a Japanese subgroup with Behçet's syndrome: Results from a Phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study	Mod Rheumatol	32	413-421	2022
Ponte C, Grayson PC, Robson JC, Suppiah R, Gribbons KB, Judge A, Craven A, Khalid S, Hutchings A, Watts RA, Merkel PA, Luqmani RA; DCVAS Study Group.	2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis.	Ann Rheum Dis	81	1647-1653	2022

Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Gribbons KB, Judge A, Craven A, Khalid S, Hutchings A, Danda D, Luqmani RA, Watts RA, Merkel PA; DCVAS Study	2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis	Ann Rheum Dis.	81	1654-1660	2022
Ponte C, Grayson PC, Robson JC, Suppiah R, Gribbons KB, Judge A, Craven A, Khalid S, Hutchings A, Watts RA, Merkel PA, Luqmani RA; DCVAS Study Group	2022 American College of Rheumatology/EULAR Classification Criteria for Giant Cell Arteritis	Arthritis Rheumatol	74	1881-1889	2022
Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Gribbons KB, Judge A, Craven A, Khalid S, Hutchings A, Danda D, Luqmani RA, Watts RA, Merkel PA; DCVAS Study Group	2022 American College of Rheumatology/EULAR Classification Criteria for Takayasu Arteritis	Arthritis Rheumatol	74	1872-1880	2022
Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, Khalid S, Hutchings A, Luqmani RA, Watts RA, Merkel PA; DCVAS Study Group	2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis	Ann Rheum Dis	81	309-314	2022
Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, Khalid S, Hutchings A, Watts RA, Merkel PA, Luqmani RA; DCVAS Investigators.	2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis	Ann Rheum Dis	81	315-320	2022
Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S, Judge A, Hutchings A, Merkel PA, Luqmani RA, Watts RA; DCVAS Study Group	2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis	Arthritis Rheumatol	74	400-406	2022

Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, Khalid S, Hutchings A, Luqmani RA, Watts RA, Merkel PA; DCVAS Study Group	2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis	Arthritis Rheumatol	74	386-392	2022
Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, Khalid S, Hutchings A, Watts RA, Merkel PA, Luqmani RA; DCVAS Study Group	2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Granulomatosis With Polyangiitis	Arthritis Rheumatol	74	393-399	2022
Walsh M, Collister D, Zeng L, Merkel PA, Pusey CD, Guyatt G, Au Peh C, Szpirt W, Ito-Hara T, Jayne DRW; Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis BMJ Rapid Recommendations Group.	The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis.	BMJ.	376	e064604	2022
Shimajima Y, Kishida D, Ichikawa T, Kida T, Yajima N, Omura S, Nakagomi D, Abe Y, Kadoya M, Takizawa N, Nomura A, Kukida Y, Kondo N, Yamano Y, Yanagida T, Endo K, Hirata S, Matsui K, Takeuchi T, Ichinose K, Kato M, Yanai R, Matsuo Y, Nishioka R, Okazaki R, Takata T, Ito T, Moriyama M, Takatani A, Miyawaki Y, Ito-Ihara T, Kawaguchi T, Kawahito Y, Sekijima Y.	Hypertrophic pachymeningitis in ANCA-associated vasculitis: a cross-sectional and multi-institutional study in Japan (J-CANVAS).	Arthritis Res Ther.	24(1)	204	2022

Jayne D, Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Puéchal X, Fujimoto S, Hawley C, Khalidi N, Jones R, Flossmann O, Wald R, Girard L, Levin A, Gregorini G, Harper L, Clark W, Pagnoux C, Specks U, Smyth L, Ito-Ihara T, de Zoysa J, Brezina B, Mazzetti A, McAlear CA, Reidlinger D, Mehta S, Ives N, Brettell EA, Jarrett H, Wheatley K, Broadhurst E, Casian A, Pusey CD.	Plasma exchange and glucocorticoids to delay death or end-stage renal disease in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: PEXIVAS non-inferiority factorial RCT.	Health Technol Assess.	26(38)	1-60	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.	32	915-922	2022
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.	Association between the patterns of large-vessel lesions and treatment outcomes in patients with large-vessel giant cell arteritis.	Mod Rheumatol.		Oct 11:roac122 . doi: 10.1093/mr /roac122	2022

Kishimoto M, Deshpande GA, Fukui S, Komagata Y, Ohyama M, Kaname S.	Upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis, in adults and adolescents 12 years and older: review of international and Japanese populations.	Expert Rev Clin Immunol.	19	19-35	2023
駒形嘉紀	リウマチ・膠原病における新たな潮流 ANCA 関連血管炎.	アレルギーの臨床	42	439-443	2022
駒形嘉紀	膠原病・自己免疫疾患と神経障害—診断と治療の進歩 ANCA 関連血管炎.	炎症と免疫	30	339-342	2022
駒形嘉紀	血管炎の薬物治療/副腎皮質ステロイド	日本臨床増刊号	80 (Suppl. 8)	1286-1290	2022
駒形嘉紀	顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症に対するリツキシマブ	リウマチ科	68	515-520	2022
Miyawaki Y, Fujii T, Anan K, Kodera M, Kikuchi M, Sada KE, Nagasaka K, Bando M, Sugiyama H, Kaname S, Harigai M, Tamura N.	Concordance between practice and published evidence in the management of ANCA-associated vasculitis in Japan: a cross-sectional web-questionnaire survey.	Mod Rheumatol.	2022 Oct 1:roac118	doi: 10.1093/mr/roac118. Online ahead of print. PMID: 36181464	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	2022

Miyawaki Y, Fujii T, Anan K, Kodera M, Kikuchi M, Sada KE, Nagasaka K, Bando M, Sugiyama H, Kaname S, Harigai M, Tamura N.	Concordance between practice and published evidence in the management of ANCA-associated vasculitis in Japan: a cross-sectional web-questionnaire survey.	Mod Rheumatol	Oct 1:roac118	doi: 10.1093/mr/roac118. Online ahead of print	2022
Miyawaki Y, Fujii T, Anan K, Kodera M, Kikuchi M, Sada KE, Nagasaka K, Bando M, Sugiyama H, Kaname S, Harigai M, Tamura N.	Concordance between practice and published evidence in the management of ANCA-associated vasculitis in Japan: a cross-sectional web-questionnaire survey	Mod Rheumatol.	Epub ahead of print		2022
岩田 慈、藤井 隆夫	血管炎（皮膚症状以外）	炎症と免疫	31(2)	71-74	2023
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	40(4)	691-704	2022

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	11(3)	339-346	2022
Yoshinari M, Hattanda F, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A.	A novel anti-neutrophil extracellular trap antibody targeting myosin light chain 6 in microscopic polyangiitis.	J Rheumatol	49(11)	1286-1288	2022
Kudo T, Nakazawa D, Watanabe-Kusunoki K, Kanda M, Shiratori-Aso S, Abe N, Nishio S, Koga J, Iwasaki S, Tsuji T, Fukasawa Y, Yamasaki M, Watanabe M, Masuda S, Tomaru U, Murakami M, Aratani Y, Ishizu A, Atsumi T.	Cyclophilin D regulates NETosis and inflammation in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.	Arthritis Rheumatol	75(1)	71-83	2023
Nakazawa D, Takeda Y, Kanda M, Tomaru U, Ogawa H, Kudo T, Shiratori-Aso S, Watanabe-Kusunoki K, Ueda Y, Miyoshi A, Hattanda F, Nishio S, Uozumi R, Ishizu A, Atsumi T.	Transcriptional dynamics of granulocytes in direct-response to SARS-CoV-2.	FEBS Open Bio	13(1)	60-71	2023

Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Nishibata Y, Sakiko M, Tomaru U, Ishizu A.	Similar deposition of neutrophil extracellular traps in the dermis among COVID-19-associated IgA vasculitis, post-COVID-19 vaccination IgA vasculitis, and COVID-19-unrelated IgA vasculitis.	J Dermatol			in press
Inoue D, Uchida T, Komatsu S, Sugisaki K, Yamada M, Ogawa H, Ishizu A, Oda T.	Anti-PLA2R Antibody Development During NELL1-Associated Membranous Glomerulonephritis Treatment: A Case Report.	Kidney Med			in press
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
Kawakami T.	Surgical procedures and innovative approaches for vitiligo regenerative treatment and melanocytorrhagy.	J Dermatol	49	391-401	2022
Ikeda T, Yokoyama K, Kawakami T.	Heliotrope-like manifestation of adult-onset Still disease with macrophage activation syndrome: a case-based review.	J Dermatol	49	736-740	2022
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	49	741-745	2022

Iwama E, Yokoyama K, Ikeda T, Kawakami T.	Incompetent saphenous vein in patients with lower leg dermatitis and cramps.	J Cutan Immunol Allergy	5	146-147	2022
Kawakami T, Nakade I, Tamura Y, Ito F, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A.	Typical cutaneous small-vessel vasculitis induced by combined injection of anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibody and anti-LAMP-2 antibody in normal rats.	J Dermatol	49	1233-1237	2022
Ikeda T, Yokoyama K, Kawakami T.	Overlapping acute generalized exanthematous pustulosis drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms induced by a second dose of the Moderna COVID-19 vaccine.	J Dermatol	49	e446-e447	2022
Dong Y, Kawakami T, Komatsu T.	Regulation of adhesion molecules and basic fibroblast growth factor 2 in non-segmental vitiligo-derived primary melanocytes.	J Dermatol Sci	108	109-111	2022
Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Tomizawa H, Ueki S.	The presence of eosinophil extracellular trap cell death in the affected skin of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.	J Dermatol		Dec 13. doi: 10.1111/1346-8138.16656	2023
山本俊幸、山崎研志、山中恵一、小宮根真弓、川上民裕、山元修、金蔵拓郎、樋口哲也、高橋隼也、松島由明、菊池信之	壊疽性膿皮症診療の手引き 2022	日本皮膚科学会雑誌	132	1415-1440	2022

Satomi H, Katano H, Kanno H, Kobayashi M, Ohkuma Y, Hashidume N, Usui T, Tsukada S, Ito I	An autopsy case of fulminant myocarditis after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccine inoculation.	Pathol. Int.	72(10)	519-524	2022
Yokouchi Y, Oharaseki T, Asakawa N, Makino H, Takahashi K	Histological studies shed new light on the initiation and characteristics of calcification of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease.	Cardiovasc Pathol	Epub 2022 Jul 19	Nov-Dec;61:107-456.	2022
Ito F, Oharaseki T, Tsukui D, Kimura Y, Yanagida T, Kishi F, Yamakawa Y, Kameoka Y, Suzuki S, Uno K, Suzuki O, Miura N, Ohno N, Takahashi K, Kono H, Suzuki K :	Beneficial effects of anti-apolipoprotein A-2 on an animal model for coronary arteritis in Kawasaki disease.	Pediatr Rheumatol Online J	Dec 22;20(1)	119	2022
大原関 利章, 高橋 啓	系統的血管炎の歴史と分類	日本臨床	80 (8)	1177-1181	2022
Tozaki N., Tawada C., Niwa H., Mizutani Y., Shu E., Kawase A., Miwa Y., Ohnishi H., Sasai H., Miyako K., Hosokawa J., Kato A., Kobayashi K., Miyazaki T., Shirakami Y., Shimizu M., Iwata H.	A case of VEXAS syndrome (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) with decreased oxidative stress levels after oral prednisone and tocilizumab treatment.	Front Med (Lausanne)	9	1046820	2022
宮崎龍彦	【血管炎の診療 update-診断・治療の新展開-】血管炎の病理.	日本臨床	80(8)	1170-1176	2022

中岡 良和	大動脈疾患（大動脈瘤、大動脈解離、高安動脈炎）	矢崎義男・小室一成	内科学（第12版）		2022
中岡 良和	高安動脈炎	伊藤浩・山下武志	循環器疾患最新の治療 2022-2023	南江堂	2022
中岡 良和	生物学的製剤（IL-6 阻害薬）	日本リウマチ財団/日本リウマチ学会 教育研修委員会	リウマチ病学テキスト	南江堂	2022
中岡 良和	肺高血圧症	伊東史子・福原茂朋	血管・リンパ管の機能制御と疾患メカニズム	化学同人	2022
石井智徳	治療法の再整理とアップデートのために専門家による私の治療 大動脈炎症候群(高安動脈炎)(解説)	日本医事新報	5143	42-43	2022
白井剛志 石井智徳	【ステロイドからの離脱を目指す膠原病診療】高安動脈炎に tocilizumab が保険適用となつて、ステロイドの使い方は変わるか?	リウマチ科	65 (6)	642-648	2021

白井剛志 石井智徳	【リウマチ性疾患のリスク因子・予後予測因子】大型血管炎の予後予測因子と寛解維持	リウマチ科	64 (4)	461-468	2020
Sugihara T, Uchida HA, et al	Association between the patterns of large-vessel lesions and treatment outcomes in patients with large-vessel giant cell arteritis	Modern Rheumatology	2022 Oct 11	doi: 10.1093/mr/roac122	2022
Sugihara T, Kawahito Y, Morinobu A, Kaneko Y, Seto Y, Kojima T, Ito, Kohno M, Nakayama T, Sobue Y, Nishida K, Matsushita I, Murashima A, Mori M, Tanaka E, Hirata S, Kishimoto M, Yamanaka H, Kojima M, Harigai M:	Systematic review for the treatment of older rheumatoid arthritis patients informing the 2020 update of the Japan college of rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis.	Modern Rheumatology	32	313-322	2022
Sugihara T	Treatment strategies for elderly-onset rheumatoid arthritis in the new era.	Modern Rheumatology	32	493-499	2022
綾野雅宏、新納宏昭	巨細胞性動脈炎	日本臨床	80(8)	1223-1227	2022
吉藤 元	大型血管炎の新分類基準	リウマチ科	67(3)	318-323	2022
渡部芳子	【血管炎の診療 update-診断・治療の新展開-】血管炎症候群の症候と診断 バージャー病	日本臨床	80(8)	1228-1232	2022
Fukuoka K, Kishimoto M, Kawakami T, Komagata Y, Kaname S.	Plasmapheresis for systemic vasculitis.	Ther Apher Dial	26(3)	493-506.	2022

Endo A, Komagata Y, Yamagishi K, Kawashima S, Arimura Y, Kaname S.	Two distinct subsets of LDGs (low density granulocytes) in ANCA-associated vasculitis.	Modern Rheumatology	32(2)	396-405	2022
Watanabe R, Oshima M, Nishioka N, Sada KE, Nagasaka K, Akiyama M, Ando T, Higuchi T, Inoue Y, Kida T, Mutoh T, Nakabayashi A, Onishi A, Sakai R, Waki D, Yamada Y, Yajima N, Tamura N, Kaname S, Harigai M.	Systematic review and meta-analysis for 2023 clinical practice guidelines of the Japan research committee of the ministry of health, labour, and welfare for intractable vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis.	Modern Rheumatology	Sep 16:roac114. doi: 10.1093/mr/roac114. Online ahead of print.		2022
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.	Efficacy and safety of avacopan in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A subanalysis of a randomized Phase 3 study.	Modern Rheumatology	Mar 2;33(2):338-345. doi: 10.1093/mr/roac037.		2022
Sada KE, et al.	Validation of new ACR/EULAR 2022 classification criteria for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis	Mod Rheumatol	on line ahead of print	road017	2023 JAN 27

<p>Mase K, Saito C, Usui J, Arimura Y, Nitta K, Wada T, Makino H, Muso E, Hirawa N, Kobayashi M, Yumura W, Fujimoto S, Nakagawa N, Ito T, Yuzawa Y, Matsuo S, Yamagata K.</p>	<p>The efficacy and safety of mizoribine for maintenance therapy in patients with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated vasculitis: the usefulness of serum mizoribine monitoring</p>	<p>Clin Exp Nephrol</p>	<p>26(11)</p>	<p>1092-1099.</p>	<p>2022/7 /1</p>
<p>Kenji Nagasaka, Koichi Amano, Hiroaki Dobashi, Hiroko Nagafuchi, Ken-Ei Sada, Yoshinori Komagata, Masahiro Yamamura, Masaru Kato, Tomomi Endo, Izaya Nakaya, Tsutomu Takeuchi, Yohko Murakawa, Takahiko Sugihara, Masaya Saito, Taichi Hayashi, Shunsuke Furuta, Naoto Tamura, Kazunori Karasawa, Shogo Banno, Shuichiro Endo, Masako Majima, Shinya Kaname, Yoshiriro Arimura, Masayoshi Harigai.</p>	<p>Nation-wide Cohort Study of Remission Induction Therapy using Rituximab in Japanese patients with ANCA-Associated Vasculitis: effectiveness and safety in the first six months.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>Online ahead of print.</p>	<p>roac150.</p>	<p>2022</p>
<p>Nakaya I, Sada KE, Harigai M, Soma J, Amano K, Dobashi H, Atsumi T, Yuzawa Y, Fujimoto S, Sugihara T, Takasaki Y, Arimura Y, Makino H.</p>	<p>Chemoprophylaxis against Pneumocystis jirovecii pneumonia in Japanese patients with ANCA-associated vasculitis: an observational study.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>Online ahead of print.</p>	<p>Online ahead of print.</p>	<p>2022</p>

Watanabe R, Oshima M, Nishioka N, Sada KE, Nagasaka K, Akiyama M, Ando T, Higuchi T, Inoue Y, Kida T, Mutoh T, Nakabayashi A, Onishi A, Sakai R, Waki D, Yamada Y, Yajima N, Tamura N, Kaname S, Harigai M.	Systematic review and meta-analysis for 2023 clinical practice guidelines of the Japan research committee of the ministry of health, labour, and welfare for intractable vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis.	Mod Rheumatol	Online ahead of print.	Online ahead of print.	2022
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.		roac037.	2022
Izaya Nakaya, Ken-Ei Sada, Masayoshi Harigai, Jun Soma, Koichi Amano, Hiroaki Dobashi, Tatsuya Atsumi, Yukio Yuzawa , Shouichi Fujimoto, Takahiko Sugihara, Yoshinari Takasaki, Yoshihiro Arimura, Hirofumi Makino.	Chemoprophylaxis against Pneumocystis jirovecii pneumonia in Japanese patients with ANCA-associated vasculitis: an observational study.	Mod Rheumatol.		roac124.	2022

<p>Takahiko Sugihara, Haruhito A Uchida, Hajime Yoshifuji, Yasuhiro Maejima, Taio Naniwa, Yasuhiro Katsumata, Takahiro Okazaki, Jun Ishizaki, Yohko Murakawa, Noriyoshi Ogawa, Hiroaki Dobashi, Tetsuya Horita, Yoshiya Tanaka, Shunsuke Furuta, Tsutomu Takeuchi 17, Yoshinori Komagata, Yoshikazu Nakaoka, Masayoshi Harigai.</p>	<p>Association between the patterns of large-vessel lesions and treatment outcomes in patients with large-vessel giant cell arteritis.</p>	<p>Mod Rheumatol.</p>		<p>roac122</p>	<p>2022</p>
<p>Keisuke Ono, Mitsumasa Kishimoto, Gautam A. Deshpande, Sho Fukui, Satoshi Kawaai, Haruki Sawada, Minoru Matsuura, Valeria Rios Rodriguez, Fabian Proft, Kurisu Tada, Naoto Tamura, Yoshinori Taniguchi, Ayako Hirata, Hideto Kameda, Shigeyoshi Tsuji, Yuko Kaneko, Hiroaki Dobashi, Tadashi Okano, Yoichiro Haji, Akimichi Morita, Masato Okada, Yoshinori Komagata, Clementina López Medina, Anna Molto, Maxime Dougados, Tadakazu Hisamatsu, Tetsuya Tomita, Shinya Kaname.</p>	<p>Clinical characteristics of patients with spondyloarthritis and infammatory bowel disease versus infammatory bowel disease-related arthritis.</p>	<p>Rheumatol Int.</p>		<p>42(10):175 1-1766.</p>	<p>2022</p>

土橋浩章, 亀田智広.	結節性多発動脈炎に対する ACR 診療ガイドライン.	リウマチ科.		68(1) : 93-97.	2022
土橋浩章, 亀田智広.	【血管炎の診療 update-診断・治療の新展開-】血管炎症候群の症候と診断 顕微鏡的多発血管炎・多発血管炎性肉芽腫症.	日本臨床.	80 巻 8 号	1240-1244.	2022
長坂憲治	ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン	日本臨床	80	1270	2022
Nagasaka K, Amano K, Dobashi H, Nagafuchi H, Sada KE, Komagata Y, Yamamura M, Kato M, Endo T, Nakaya I, Takeuchi T, Murakawa Y, Sugihara T, Saito M, Hayashi T, Furuta S, Tamura N, Karasawa K, Banno S, Endo S, Majima M, Kaname S, Arimura Y, Harigai M.	Nation-wide Cohort Study of Remission Induction Therapy using Rituximab in Japanese patients with ANCA-Associated Vasculitis: effectiveness and safety in the first six months	Mod Rheumatol	Online ahead of print.	Online ahead of print.	2022
Watanabe R, Oshima M, Nishioka N, Sada KE, Nagasaka K, Akiyama M, Ando T, Higuchi T, Inoue Y, Kida T, Mutoh T, Nakabayashi A, Onishi A, Sakai R, Waki D, Yamada Y, Yajima N, Tamura N, Kaname S, Harigai M.	Systematic review and meta-analysis for 2023 clinical practice guidelines of the Japan research committee of the ministry of health, labour, and welfare for intractable vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis	Mod Rheumatol	Online ahead of print.	Online ahead of print.	2022

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	Modern Rheumatology	32	598-605	2022
梅田 良祐、坪井 直毅	腎臓症候群(第3版)-その他の腎臓疾患を含めて-】各種病態にみられる腎障害 膠原病,血管炎 全身性エリテマトーデス	日本臨床	別冊	p236-242	2022
坪井直毅	【腎炎・ネフローゼ症候群診療の進歩】 ANCA 関連腎炎診療の進歩	日本腎臓学会誌	64(7)	p799-807	2022
Kato K, Mizuno T, Koseki T, Ito Y, Takahashi K, Tsuboi N, Yamada S.	Frequency of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Vasculitides: An Observational Study Using Data From the Japanese Adverse Drug Event Report Database.	Front Pharmacol.	2022 Mar 25;13:803-706.		2022
Tabei A, Sakairi T, Ohishi Y, Watanabe M, Nakasatomi M, Hamatani H, Ikeuchi H, Kaneko Y, Hiromura K.	Otitis media with ANCA-associated vasculitis: A retrospective study of 30 patients	Mod Rheumatol	32	923-929	2022

Kawasaki A, Sada K-e, Kusumawati PA, Hirano F, Kobayashi S, Nagasaka K, Sugihara T, Ono N, Fujimoto T, Kusaoi M, Tamura N, Kusanagi Y, Itoh K, Sumida T, Yamagata K, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N.	Association of HLA class II alleles with risk of relapse in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis in the Japanese population.	Frontiers in immunology	14:1119064	doi: 10.3389/fimmu.2023.1119064	2023
土屋尚之、川崎 綾	ANCA 関連血管炎の遺伝要因.	日本臨床	80(8)	1196-1202	2022
Konda N, Sakai R, Saeki K, Matsubara Y, Nakamura Y, Miyamae T, Nakaoka Y, Harigai M.	Nationwide clinical and epidemiological study of large-vessel vasculitis in Japan in 2017	Modern rheumatology			
前嶋 康浩	高安動脈炎 (Ⅲ. 血管炎症候群の症候と診断)	日本臨床	80(8)	1216-1222	2022

V. プログラム・抄録

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患政策研究事業)

難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究

令和4年度 第1回班会議

プログラム・抄録集

令和4年6月24日(金)

研究代表者 針谷正祥

東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野

【班会議】

厚生労働省：難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班

令和4年度 第1回 班会議 プログラム

期日：令和4年6月24日（金）9時30分から

web会議

難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班

1. 開会の辞 9：30～9：33
研究代表者 針谷正祥（東京女子医科大学）
2. 基調講演 9：33～9：45
厚生労働省 健康局難病対策課
国立保健医療科学院
3. 班全体の活動報告および本年度の活動計画 9：45～9：55
研究代表者 針谷正祥（東京女子医科大学）
4. 分科会の活動報告および活動計画
 - 4-1. 領域横断分科会 9：55～10：15
分科会長 田村直人（順天堂大学）
 - 4-2. 臨床病理分科会 10：15～10：35
分科会長 石津明洋（北海道大
学)
 - 4-3. 小児血管炎研究 10：35～10：50
研究分担者 高橋 啓（東邦大学）
 - 休憩（10分）
 - 4-4. 大型血管炎臨床分科会 11：00～11：25
分科会長 中岡良和（国立循環器病研究センター）
 - 4-5. 中小型血管炎臨床分科会 11：25～11：50
分科会長 要 伸也（杏林
大学)
 - 4-6. JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J[22]】 11：50～12：05
樋口智昭（東京女子医科
大学)

*発表時間は質疑応答の時間（2分）を含みます。時間厳守でお願いします。

5. 事務局からの連絡とお願い

12 : 05～12 : 12

6. 閉会の辞

12 : 12～12 : 15

研究代表者 針谷正祥（東京女子医科大学）

【分科会開催時間のご案内】

- ・ 臨床病理分科会 8 : 45～9 : 25
- ・ 領域横断分科会 8 : 55～9 : 25
- ・ 大型血管炎臨床分科会 12 : 15～13 : 15
- ・ 中・小型血管炎臨床分科会 12 : 15～13 : 00

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

血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班の令和4年度の活動計画

研究代表者：針谷正祥 東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野 教授

A. 研究目的：2017年度から2019年度の難治性血管炎に関する調査研究班は、ガイドラインを公表して血管炎診療水準の向上に努め、市民公開講座および関連学会との合同シンポジウム等を多数開催して、国民への普及啓発に努めてきた。2022年度の血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班は、昨年度までの研究活動を継続・発展させ、難治性血管炎疾患の医療水準の向上や患者の QOL 向上等を目指す研究開発推進の司令塔として難病・小児慢性特定疾病対策の推進に貢献することを目標とする。

B. 方法：設置している4分科会で分科会長を中心に研究活動を進める。研究代表者は全体計画策定、進捗管理を行う。WebEx、Zoom等によるWeb会議を活用して研究を進める。

C. 結果・考察：2021年度には、班全体で難病プラットフォームを用いた血管炎レジストリ研究を推進し、64施設から合計155例が登録された。AMED臨床研究・治験推進研究事業研究班と協力し、「顕微鏡的多発血管炎および多発血管炎性肉芽腫症に対するトシリズマブの有効性、安全性、薬物動態に関する医師主導治験」を進めた。2021年度には、大型血管炎臨床分科会、中・小型血管炎臨床分科会で診断基準・重症度分類の改訂および難病情報センターホームページのアップデートを実施した。今後、臨床調査個人票改訂を行う予定である。川崎病性巨大冠動脈瘤の新規指定難病申請を行ったが、認められなかった。各分科会での研究進捗状況は分科会長の抄録に記載されている。

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

4-1. 領域横断分科会

研究分担者：

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

研究協力者：

安倍 能之	順天堂大学 医学部 膠原病内科学講座 助教
尾内 善広	千葉大学大学院 医学研究院 公衆衛生学 教授
菊池 正雄	宮崎大学医学部附属病院 血液浄化療法部 准教授
黒川 真奈絵	聖マリアンナ医科大学大学院 疾患バイオマーカー・標的分子制御学 教授
木田 節	京都府立医科大学大学院医学研究科 病院助教
小寺 雅也	独立行政法人地域医療機能推進機構 中京病院 皮膚科 部長
田巻 弘道	聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology center 医長
宮脇 義亜	岡山大学病院 新医療研究開発センター 助教
矢嶋 宣幸	昭和大学 医学部 准教授

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

B. 方法：

1. アンケート調査：ウェブ質問票を用いた横断調査。ウェブ調査会社に登録された高安動脈炎（TAK）あるいは巨細胞性動脈炎（GCA）の診療経験のある循環器内科、膠原病・リウマチ内科、心臓血管外科等の医師を対象に、検査方法、寛解導入、寛解維持療法、外科手術、ガイドライン等に関するウェブ アンケート調査を実施した。
2. 国際共同研究支援: Vasculitis Clinical Investigators Meeting（年1回）に参加し、国際共同研究の最新情報を共有するとともに、積極的な参加、支援を検討する。現行の国際共同研究を継続する。
3. 血管炎に関する患者向け教育動画配信：血管炎に関する知識の普及のため、市民公開講座として動画配信の追加を行う。
4. 国内外の血管炎の新規治療薬・治療法、検査の開発状況に関して情報を収集する。

C. 結 果:

1. アンケート調査: 2022年2月にアンケート調査を実施した。回答者の診療科は、循環器内科110名、膠原病内科109名、一般内科24名、心臓血管外科30名、外科24名、腎臓内科13名、総合診療科11名、小児科7名であった。診療の参考にしているのはガイドラインとの回答が最も多かった。

TAKの検査では、CT検査、血管超音波、心臓超音波の実施率が高く、MRIや眼底検査の平均実施率は50%程度であった。GCAも同様であったが眼底検査の実施率はやや高かった。PET-CT検査の平均実施率はそれぞれ35.4%、31.2%であった。両疾患とも、寛解導入療法、維持療法のいずれにおいてもグルココルチコイド単独治療が最も多く、グルココルチコイド+トシリズマブ併用が次に多かった。

2. 血管炎に関する患者向け教育動画配信: 研究班ホームページで案内を行い、市民公開講座「血管炎についてもっと知ろう: それぞれの病気の特徴と療養に役立つ知識」として、血管炎の総論、各論、医療福祉などに関する教育動画を配信しており、患者への周知を継続する。

3. 国際共同研究支援: ANCA関連血管炎の患者報告アウトカムであるAAV-PROの日本語訳とその検証について実施中である。ARAMIS、V-PREG、AAV-during COVID-19 pandemic 観察研究について継続中である。2022年5月に行われたAPLAR Vasculitis Special Interest GroupによるWebinar、case-based discussion of hot topics in vasculitisでdiscussionの対象となった2症例について、当分科会で症例選択ならびにプレゼンテーションビデオ作製を行った。

D. 考 案

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

4-2. 臨床病理分科会活動報告および令和4年度活動計画

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

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

B. 課題：

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

C. 進捗：

1. 2022年1月28日以降、抄録提出時までには2件のコンサルテーション依頼があり、その2件と、未報告であった1件について報告（1件実施中）。
2. 研究の進捗と今後の実施について
 - 1) GCA の大型血管病変の病理学的特徴の解明
高安動脈炎と巨細胞性動脈炎（GCA）では、その疫学における差異は明らかだが、病理組織学的には巨細胞の出現を伴う肉芽腫性血管炎の組織像を示し、大型血管における組織像の差異は必ずしも明確ではない。側頭動脈生検で典型的な GCA 病変を有することが確認されている症例で、手術標本あるいは剖検標本で大動脈炎病変の病理組織学的な検討の可能な症例（cranial GCA with established extracranial involvement; C-GCA with EECI に相当）の収集を試みたところ、1例の大動脈炎病変の組織像を検討することができた。巨細胞の出現を伴う虫食い状の大動脈中膜炎だが、中膜最外層の弾性線維は保たれ、外膜における炎症細胞浸潤と線維化は比較的軽微であった。こうした所見は併せ

て収集した、頭蓋内外の頸動脈分枝には血管病変が確認されず大型血管にのみ病変を有する GCA (extracranial GCA; EC-GCA) と考えられる症例 4 例の大動脈炎病変と共通の所見であり、C-GCA with EECI、EC-GCA の病型に関わらず共通の大動脈炎病変を示すものと考えられた。この大動脈炎の組織学的所見が、高安動脈炎とどのように異なるか、免疫組織化学を用いて解析中である。

2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴の解明

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

3) PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違の同定

従来、皮膚生検組織所見から結節性多発動脈炎 (PAN) と皮膚動脈炎 (CA) を鑑別するのは困難とされてきた。これに対し、人工知能 (AI) は約 99.7% の確度で両者を鑑別した。現在、AI が画像のどのような特徴を読み取り、両者を鑑別したかを知るために、Grad-CAM 解析を実施している。

4) FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出

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

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

4-3. 小児血管炎研究体制

研究分担者 高橋 啓 東邦大学医療センター大橋病院病理診断科・教授
研究協力者 宮前多佳子 東京女子医科大学 医学部 膠原病リウマチ内科・准教授
岩田直美 あいち小児保健医療総合センター免疫アレルギーセンター・副センター長
伊藤秀一 横浜市立大学 医学部 小児科・教授
神田祥一郎 東京大学 医学部 小児科・講師
三浦健一郎 東京女子医科大学 医学部 腎臓小児科・准教授
服部元史 東京女子医科大学 医学部 腎臓小児科・教授
小林 徹 国立成育医療研究センター臨床研究センターデータサイエンス部門・部門長
鮎沢 衛 神奈川工科大学 健康医療科学部・准教授
尾内善広 千葉大学大学院医学研究院 公衆衛生学・教授

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

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

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

【TAK】1) TAK 女性患者と妊娠・出産の実態調査：大型血管炎コホート研究対象施設を中心に登録を行い、2022.1.8 集計を最終とした。19 施設より登録 51 症例、69 妊娠が登録された。69 妊娠のうち 66 妊娠（95.7%）で生産児が得られた。出産に至った 51 例 66 妊娠(病型分類：I 型 11 例, IIa 型 16 例, IIb 型 12 例, IV 型 1 例, V 型 9 例)において、診断年齢 22 才（13-37 才、診断年 1965-2017）、出産年齢 31 才（出産年 1969-2021）、罹病期間 9 年(いずれも中央値)で計画妊娠は 34 例（51.5%、人工授精・排卵誘発による妊娠 4 例を含む）であった。妊娠前治療として、PSL51 妊娠(77.3%、投与量中央値 7.5 mg(4-30 mg)/日)、免疫抑制薬 18 妊娠（27.3%、AZA(8), TAC(7), MTX(4), CyA(1), コルヒチン(1)）、生物学的製剤 12 妊娠（18.1%、IFX(6), TCZ(5), ADA(1))が投与されていた。外科的治療は、6 例 7 妊娠に施行されていた(大動脈基部置換術(2),鎖骨下動脈拡張術(1),鎖骨下動脈バイパス術(1),鎖骨下動脈ステント(1))。妊娠経過中は PSL48 妊娠(72.7%、投与量中央値 8 mg(4-30 mg)/日, 13 妊娠で増量, 1 妊娠で減量)、免疫抑制薬 13 妊娠（19.7%、9 妊娠で中止。AZA(5), TAC(6), CyA(1)）、生物学的製剤 9 妊娠(13.6%、4 妊娠で中止、1 妊娠で新規導入、IFX(4), TCZ(4), ADA(1))が投与されていた。妊娠経過中の合併症は 20 妊娠（30.3%）に認

め、高血圧が最多であった。2 妊娠で重症感染症、1 妊娠で循環血漿量増加による動脈瘤拡大（出産後大動脈弓部置換術実施）が併発した。原疾患の再燃は 妊娠経過中に 4 妊娠(6.1%)、出産後に 8 妊娠(12.1%)に認められた。1 妊娠で鎖骨下動脈拡張術後の再狭窄を来した。出生児は 13/66 児(19.7%)が早産で、17/59 児(28.8%)が低出生体重児であったが、1 例を除き出生体重 2,000g 以上で出生後の重篤な異常はなく、確認できた 52 児のうち、43 児(82.7%)が完全または混合で母乳栄養が可能であった。本研究結果を 2022 年 6 月欧州リウマチ学会で発表した。論文化を進める予定である。2) 小児 TAK のトシリズマブ使用実態把握：小児 TAK に対するトシリズマブ使用症例集を作成し、2022 年度に出版予定である。

【PAN】 1)PAN WG において小児 PAN の実態把握、啓発活動を行った。2)PAN 全国疫学調査を行うため、2021 年 12 月に第 1 回会議を行い調査票案、一次調査の対象施設などの議論を行った。実施方法が確定し次第、調査票を発送予定である。その後、二次調査を行い PAN の人口統計学的特徴と疾患特性、治療の実態などを明らかにする。3) 小児慢性特定疾患に PAN として登録されている症例を解析しその実態を調査する。

【KD】 1) 「川崎病性巨大冠動脈瘤」の指定難病追加への申請努力を継続する。2) 新型コロナウイルス感染症流行下での KD 発生状況調査を継続する。3) MIS-C の情報収集に努め、KD との異同について議論を進める。④2021 年 10 月 29～31 日に第 13 回国際川崎病シンポジウム(IKDS)（会長鮎沢衛、中村好一）が Web 開催され、25 か国、参加者 312 名、282 演題の発表、討論が行われた。さらに、患者会の国際ミーティングが開催され日・米・加・豪の 4 か国の患者会活動について情報交換がなされた。第 14 回 IKDS は 2024 年夏にバンクーバーで開催予定であり、班員も組織委員として参加することが決定している。⑤2022 年 11 月 19 日「川崎病勉強会 2022 川崎病の病因と発症機構 アップデート」（日本川崎病研究センター主催、本班および川崎病の子供をもつ親の会後援）が開催され、本班班員が参加予定である。

【AAV】 1) 小児血管炎、MPA/GPA WG に参加し、診療ガイドライン（手引き）の作成・修正、臨床調査個人票・重症度分類の改訂を行った。2) 啓発活動を継続する。3) 2014 年以降の指定難病・小児慢性特定疾病における MPA、GPA、EGPA のデータを申請した。データを拝受次第、解析予定である。

D. 考察：小児血管炎研究における活動は順調に進んでいる。

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

4-4. 大型血管炎臨床分科会の活動報告および活動計画

分科会長	中岡 良和 (国立循環器病研究センター 研究所血管生理学部 部長)
研究分担者	石井 智徳 (東北大学病院 臨床研究推進センター臨床研究実施部門 特任教授) 内田 治仁 (岡山大学学術研究院医歯薬学域 CKD・CVD 地域連携包括医療学 教授) 杉原 毅彦 (聖マリアンナ医科大学医学部 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 准教授) 新納 宏昭 (九州大学大学院医学研究院 医学教育学 教授) 前嶋 康浩 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 循環制御内科学 准教授) 吉藤 元 (京都大学大学院医学系研究科内科学講座 臨床免疫学 講師) 渡部 芳子 (川崎医科大学 総合臨床医学 講師)
研究協力者	赤澤 宏 (東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学 講師) 有田 陽 (JCHO 大阪病院 循環器内科 医長) 石崎 淳 (愛媛大学大学院医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学 講師) 伊藤 秀一 (兼務:横浜市立大学発生成育 小児医療学 主任教授) 岩田 直美 (兼務:あいち小児保健医療総合センター 免疫アレルギーセンター 副センター長) 根田 直子 (東京女子医科大学 医学部内科学講座 膠原病リウマチ内科学分野 助教) 重松 邦広 (国際医療福祉大学三田病院 血管外科 教授) 清水 優樹 (名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科 助教) 永淵 裕子 (聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 講師) 橋本 拓弥 (埼玉医科大学総合医療センター 血管外科 准教授) 宮前多佳子 (兼務:東京女子医科大学 医学部内科学講座 膠原病リウマチ内科学分野 准教授)
真鍋	侑資 (国立循環器病研究センター 研究所血管生理学部 リサーチフェロー) 岩橋 徹 (東京医科大学 心臓血管外科 講師) 梅澤 夏佳 (東京医科歯科大学 医学部 膠原病・リウマチ内科 助教) 酒井 良子 (明治薬科大学 公衆衛生・疫学 准教授)

A. 研究目的

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

B. 研究方法

- ①TAK, GCA, バージャー病の CPG の改訂の準備を進めるとともに、TAK, GCA, バージャー病の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂に向けた準備・検討を進める。
- ②平成 27 年度から実施中の大型血管炎を対象とするレジストリー研究 (大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究) のデータ収集と解析を継続して、論文化を進める。後ろ向き研究では 2007-2014 年に高安動脈炎あるいは巨細胞性動脈炎と診断され、新たにステロイド療法を開始した患者、あるいは 0.5mg/kg 以上を開始した再発例、生

物学的製剤を開始した再発例を対象とし、GCA 145 名と TAK 166 名の臨床情報を収集した。TAK 患者はデータクリーンアップ後の 128 名を、後ろ向きに治療開始から 3 年間の症例情報を集積して解析した。GCA 患者では新規に LV-GCA (Large vessel GCA) と診断された患者 68 名について、大動脈病変のない患者を鎖骨下動脈病変の有無で分類して予後比較を進めた。

- ③臨床個人調査票を用いた疫学研究では、2013 年度の TAK の個人調査票（新規登録患者 211 人、継続登録患者 2584 人、データ・クリーニング後の総数 2013 人）、および 2013 年度のバージャー病登録患者 3,220 人を解析した。また、新たに厚労省から 2017 年度以降の TAK,GCA（とバージャー病）の臨床個人調査票データを再度供与して頂き、以前の臨床票データとの比較・検討を試みる予定である。
- ④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究の倫理委員会での承認を基幹施設（国立循環器病研究センター）で先ず得て、その後、大型血管炎臨床分科会の分担者、協力者の施設で倫理申請を進め、並行して REDCap での CRF 登録システムの構築を進める。後ろ向きに TAK,GCA 患者での心臓血管手術を受けた患者の手術前後の管理、内科治療の状況・予後を調査する。
- ⑤全国医療機関を対象とし、2017 年度に TAK または GCA と診断されている患者を、カルテ情報など既存資料に基づき調査する。選定した医療機関での一次調査(患者数)を経て TAK と GCA の患者を登録し、その登録患者に対し二次調査(罹病期間、罹患血管、治療内容など)を実施する。
- ⑥小児血管炎研究グループでは、高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査を継続して進めるとともに、小児高安動脈炎のトシリズマブ使用実態を把握する。
- ⑦「AMED 難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究」と連携して、TAK と GCA の日常診療で評価可能な寛解基準と治療目標の設定、治療目標達成に向けた治療戦略に関するエキスパートオピニオンを、Delphi 法で意見統一して策定する。
- ⑧高安動脈炎の診療実態に関する疫学研究では、2013 年 1 月から 2019 年 9 月までのメディカル・データ・ビジョン社の DPC データおよびレセプトデータを用いて、治療内容、血管イベントの頻度とリスク因子を検討する。
(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

- ①TAK,GCA,バージャー病の CPG の改訂の準備を進めるとともに、TAK,GCA,バージャー病の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂に向けた準備：国内外の TAK,GCA のコホート研究、臨床試験の結果を踏まえて、難病情報センターの通知の改訂と重症度分類の改訂を検討して提案した。バージャー病の診断基準ならびに重症度分類の修正希望を関連学会に承認を依頼して厚生労働省へ提出した。また、バージャー病の診断基準の修正案は日本循環器学会/日本血管外科学会合同ガイドライン末梢動脈疾患ガイドライン（2021 年改訂版）に掲載した。現在の GCA の診断基準の妥当性、改訂の必要性について検討を開始した。
- ②大型血管炎を対象とするレジストリー研究（大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究）

前向き研究：新規登録は2019年3月31日に終了となり、最終的に191例（TAK70例、GCA121例）が登録された。それぞれ担当医の診断に従って登録しており、ACR(1990年)の分類基準をGCAでは79%、TAKでは59%が満たした。現在3年間の追跡調査中であり、180例が最終Visitまで到達・調査票記載が終了している。そのほかの症例は調査票収集中で順次解析を行う。また、CRF情報をREDCapにて入力出来るシステムを構築した。

後ろ向き研究：合計311例（TAK166例、GCA145例）が登録された。GCAでは昨年度までに初発患者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年間での治療反応不良の累積発現頻度は、大動脈本幹合併例では55%、大動脈本幹に病変のない鎖骨下動脈病変合併例は11%と治療反応性が異なることを示した。また鎖骨下動脈病変、大動脈本幹病変を持たない症例では88%が治療反応不良であることも明らかとなった（現在論文投稿中）。TAKでは新規発症あるいは再燃し新たに免疫抑制療法強化が必要であった185例を登録し、除外患者以外で発症年齢が明らかな新規発症TAK患者128例を解析対象とした解析結果につき、論文投稿準備中である

③臨床個人調査票解析：TAKでは罹病期間別が長くなるにつれて、脳・心・眼・腎合併症の頻度が増え、介護度が悪化することが分かった。男女別の解析から、女性の発症年齢が若く、女性でAR合併率が高く（ $p=0.032$ ）、男性で腎障害合併率が高いこと（ $p=0.021$ ）が分かった。女性で介護度が高かった（ $p=0.006$ ）が、コホートにおいて女性患者の方で罹病期間が長いことによると考えられた。女性患者の就職率は日本の一般女性より有意に低い、男性患者の就職率は一般男性と差が見られなかった（現在論文投稿準備中）。バージャー病では横断的な患者構成の結果、年齢分布は60歳代が最多（罹患期間中央値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（論文投稿準備中）。

④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究：大型血管炎臨床分科会内で調査項目を確定して、研究計画書とCRFを確定して基幹施設の国立循環器病研究センター研究倫理審査委員会に申請し、2021年4月承認され、続いて当分科会・研究者施設でも倫理申請を進め、現在までに7施設で承認されている。また、REDCapを用いたCRF記入・報告システムの構築を完了し、2021年9月から本格的な運用を開始して、現在まで合計21例が登録されている。今後、他の分科会所属で大型血管炎の診療をされる分担者・協力者に依頼させて頂き、班全体の研究施設で倫理申請を進める予定である。

⑤全国医療機関での大型血管炎に関するアンケート調査：一次調査および二次調査を終了して、現在論文投稿準備中である。18才未満発症の若年発症例の特徴については、18才以上の成人発症例と比較検討を行って2021年9月のthe 27th Paediatric Rheumatology European Society (PREs)にて発表して、現在論文投稿準備中である。

⑥高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査：大型血管炎コホート研究対象施設を中心に、2022.1.8の集計を最終とし、倫理委員会承認19施設から51症例、69妊娠の登録を得た。69妊娠のうち66妊娠（95.7%）で生産児が得られた。出産に至った49例66妊娠の病型分類はIIa型が最も多いことが示された。同49例のTAKの診断年齢は22才、同66妊娠の出産年齢は31才（出産年1969-2021、罹病期間9年(いずれも中央値)であった。解析結果について2022年6月の欧州リウマチ学会（EULAR）で発表して、今後は論文化の予定である。

⑦大型血管炎の寛解基準と治療目標、治療目標達成に向けた治療戦略の策定：「AMED難治性疾患実用化研究事業難治性血管炎診療のCQ解決のための多層的研究」班との共同研究として、日常診療で評価可能な寛解基準と治療目標の設定、治療目標達成に向けた治療戦略を確立するため、Delphi法での意見統一を3ラウンドと対面会議を3回行い、暫定案を作成した。さらに、患者会の代表メンバー3名を加えて対面会議を行い、寛解基準、治療

目標、治療戦略に関して意見交換して、その後、患者も含めた専門家によるメンバーで Delphi 法による意見統一をして最終案を策定した。TAK の論文は昨年受理されて(Sugihara T, et al. *Mod Rheumatol*. 2021 Nov 27: roab081.)、GCA については現在論文投稿の準備をしながら、最終案の決定にむけて Delphi 法による意見統一を実施中である。

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

D. 考察

②大型血管炎を対象とするレジストリー研究（大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究）：後ろ向き研究から、巨細胞性動脈炎に対する副腎皮質ステロイド療法の有効性と安全性の実態が明らかとなり、頭蓋部のみでなく、頸部から下肢までの広範囲に血管炎が分布することが明らかになり、血管炎の病変分布が治療反応性と関わることも明らかとなった。一方、本研究は後ろ向き研究であることに伴うリミテーションがあり、今後の前向きコホート研究の中で、大動脈病変の画像上の進行も含めた評価を行う必要がある。

③臨床個人調査票解析：TAK 個票解析では、女性で罹病期間が長いことを考慮して再解析したところ、男性患者は腎障害合併率が高いなど、より重症である可能性が示唆された。女性は発症年齢が若いため、就職スキルを身に着けるべき年齢の頃入院などで治療を受けるため、社会参加が困難となる可能性が示唆された。

④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究：本研究によって、TAK および GCA 患者に対する観血的治療（血管内治療や外科的治療）における周術期管理の実態やその差異、遠隔期の手術成績についての現状を把握することで、術後成績や合併症の発生に関連する因子の特定に繋がる可能性がある。

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

⑦大型血管炎の寛解基準と治療目標、治療目標達成に向けた治療戦略の策定：今後は大型血管炎の前向きコホートあるいは難病プラットフォームに登録された大型血管炎症例を使用し、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進める事が出来ている。今後も本研究を継続して、わが国の大型血管炎とバ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を通じて、患者 QOL の向上に貢献していく。

4-5 中・小型血管炎臨床分科会

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

分担研究者：

天野 宏一 埼玉医科大学 医学部 教授
駒形 嘉紀 杏林大学 医学部 教授
佐田 憲映 高知大学 医学部 特任教授
土橋 浩章 香川大学 医学部 准教授
長坂 憲治 東京医科歯科大学 医学部医学科 非常勤講師
南木 敏宏 東邦大学 医学部 教授
樋口 智昭 東京女子医科大学 医学部 特任講師
坪井 直毅 藤田医科大学 医学部 教授
廣村 桂樹 群馬大学 大学院医学系研究科 教授
古田 俊介 千葉大学医学部附属病院 特任講師
和田 隆志 金沢大学 学長
土屋 尚之 筑波大学 医学医療系 教授
佐伯 圭吾 公立大学法人奈良県立医科大学 医学部 教授

研究協力者：

安倍能之 順天堂大学 医学部 助教
鮎澤 衛 神奈川工科大学 健康医療科学部 特任教授
板橋美津世 東京都健康長寿医療センター腎臓内科 部長
一瀬邦弘 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学共同専攻リウマチ膠原病内科学分野
准教授
伊藤秀一 横浜市立大学 医学部 小児科 教授
井上永介 昭和大学 統括研究推進センター 教授
遠藤修一郎 滋賀県立総合病院 科長
遠藤知美 田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 副部長
加藤 将 北海道大学病院 講師
岸部 幹 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
臼井俊明 筑波大学医学医療系腎臓内科学 講師
川嶋聡子 杏林大学 医学部 助教
川添麻衣 東邦大学 医学部 助教
神田祥一郎 東京大学 医学部 小児科 講師
神田 隆 山口大学 医学部 教授（特命）
小林正樹 東京女子医科大学 医学部 脳神経内科 助教
坂本 晋 東邦大学 医学部 准教授
小林 徹 国立成育医療研究センター 部門長
坂野章吾 愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授（特任）
関谷潔史 国立病院機構相模原病院 アレルギー・呼吸器科 部長
辻本 康 奥内科・循環器科 副院長
遠山直志 金沢大学附属病院 特任准教授
尾内善広 千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学 教授
中枝武司 新潟大学大学院医歯学総合研究科 講師
中沢大悟 北海道大学病院 リウマチ・腎臓内科 助教
中屋来哉 岩手県立中央病院 腎臓・リウマチ科 科長
南郷栄秀 社会福祉法人聖母会 聖母病院 総合診療科 部長

難波大夫	名古屋市立大学 医学部 准教授
服部元史	東京女子医科大学 医学部 教授
林 太智	ク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 准教授
松本佳則	岡山大学学術研究院医歯薬学域 研究准教授
水野正巳	岐阜大学医学部附属病院 第3内科 臨床講師
花見健太郎	産業医科大学 医学部 講師
宮前多佳子	東京女子医科大学 医学部 准教授
宮脇義亜	岡山大学病院 新医療研究開発センター 助教
本田 学	島根大学 医学部 助教
三浦健一郎	東京女子医科大学 医学部 准教授
山村昌弘	岡山済生会総合病院 リウマチ・膠原病センター長
山本伸也	京都大学大学院研究科・医学部・腎臓内科学 助教
小川法良	浜松医科大学 第三内科 病院准教授
鈴木勝也	慶応義塾大学 医学部 准教授
齋藤雅也	秋田大学医学部附属病院 血管腎臓膠原病内科学 助教
田中麻衣子	県立広島病院 部長
小寺雅也	JCHO中京病院 部長
秋山光浩	慶應義塾大学 医学部 特任助教
石川秀樹	京都府立医科大学 創薬センター 特任教授
倉沢隆彦	埼玉医科大学 医学部 講師

A. 研究目的：

難治性血管炎で扱う指定難病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の調査対象疾患に加わり、当分科会でも取り扱う。血管炎の自然歴・予後因子の解明と新規治療法開発を目指す血管炎前向きコホート研究(難病プラットフォーム研究RADDAR-J)にも全面的に協力する。

B. 研究方法：

3年間を通じて、ANCA関連血管炎診療GL改訂、指定難病の通知および重症度分類の改訂、RemIRIT研究データベース解析、診断基準の作成・改訂準備、臨床調査個人票解析、ANCA陽性間質性肺炎の疫学研究(びまん性肺疾患班との共同研究)などの課題を進める。以下の②~⑤については、4つのWG(MPA/GPA, EGPA, PAN, MRA)を中心に検討を進める。

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

- ⑩ ANCA 関連血管炎診療ガイドライン改訂：初版同様、テキストと CQ の 2 部構成とし、難治性血管炎班に加えて難治性腎障害・びまん性肺疾患班との 3 班合同制作で進める。統括委員会（〇要、針谷、佐田、長坂）の基本方針のもとパネル委員会とシステムティックレビューチーム（渡部龍、安東泰希、脇大輔、武藤 智之、大西輝、中林晃彦、西岡典宏、酒井亮太、木田節、樋口智昭、秋山光浩、山田洋輔、大島恵、井上嘉乃各先生）で CQ と推奨の改訂を行い、編集委員会（編集委員長：針谷）でテキストと CQ・解説の執筆を進め、2023 年発行を目指す。
- ⑪ 指定難病の通知および臨床調査個人票の改訂：各指定難病（MPA/GPA, EGPA, PAN, MRA）について、各疾患の厚労省ホームページの記載、重症度分類の改訂などに対処する。
- ⑫ 臨床調査個人票解析：各疾患の臨床調査データベースをもとに疫学的解析を行う。
- ⑬ PAN の全国疫学調査：PAN に関する初の全国疫学調査を行う。
- ⑭ 指定難病の診断基準改訂の準備・検討：EGPA の診断基準の一部改訂を検討する。MPA・GPA については、DCVAS の報告を受けてわが国における診断基準改訂の必要性を検証する。
- ⑮ RemIRIT 研究の解析と報告：本邦におけるリツキシマブ使用の実態を明らかにする。
- ⑯ ガイドラインの評価：横断分科会と協力し、ANCA 関連血管炎ガイドライン 2017 の評価を行うとともに、血管炎症候群治療の手引き（APS, EGPA, PAN, MRA）の作成と評価・改訂の準備を行う。
- ⑰ ANCA 関連血管炎のゲノム解析：研究班のデータベースを利用し、筑波大学分子遺伝疫学研究室にて日本人集団における AAV の疾患感受性および臨床所見に関連するバリエーション探索を行う。
- ⑱ その他：びまん性肺疾患班と共同で ANCA 陽性間質性肺炎の疫学研究の準備を行う。

C. 昨年度までの研究結果と今年度の計画：

分担者および WG のメンバーを中心に、ガイドラインの改訂作業、および各テーマごとの取り組みが進んでいる。

- ⑨ ANCA 関連血管炎診療ガイドライン改訂：統括委員会の基本方針に従って改訂版作成作業を進めた。昨年度までにパネル委員会（天野・川上・岸辺・土橋・南郷・坂東・廣村・村川・和田 各先生）において 6 つの新規 CQ(下記)、および改訂の必要な 4 つの CQ を選別した。

○新規 CQ (6 個)

(寛解導入治療)

- ・ MPA/GPA の寛解導入治療で CY または RTX を用いる場合は GC 標準用量と GC 減量投与ではどちらが有用か？
- ・ MPA/GPA の寛解導入治療で CY または RTX を用いる場合は、アバコパンと GC のどちらの併用が有用か？

(寛解維持治療)

- ・ MPA/GPA の寛解維持治療では、AZA の短期間投与と長期間投与のどちらが有用か？
 - ・ MPA/GPA の寛解維持治療では RTX の定期的投与と末梢血 B 細胞数/ANCA 値に応じた投与のどちらが有用か？
 - ・ MPA/GPA の寛解維持治療では、RTX の短期間投与と長期間投与のどちらが有用か？
 - ・ MPA/GPA の寛解維持治療では、GC+AZA+ベリブマブと GC+AZA のどちらが有用か？
-

新規・改訂の 10 個の CQ について、2 名 1 組からなるシステムティックレビュー (SR) チームの分担により、2021 年 10 月までに SR を終了した。その結果に基づき、2021 年 11 月 3 日と 11 月 23 日、2022 年 1 月 29 日の計 3 回のパネル会議（パネル員に患者代表 2 名も参加）で推奨案と推奨グレードを検討、統括委員

会での調整を経て、全 CQ と新規・改訂 CQ の推奨文の最終案を確定した。SR の過程に関して論文化を進めている。

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

⑩ 指定難病の通知および臨床調査個人票の改訂：

厚労省より、通知の変更に関する調査票（重症度分類・診断基準）、研究進捗状況調査票の修正依頼があり、取りまとめのうえ提出済みである。AAV3 疾患および PAN の重症度分類については客観的基準に基づいて大幅な修正を行った。今後は、臨個票とともに来年度の改訂版発表に向けて対応してゆく。

⑪ 臨床調査個人票の解析：

MRA の 2003 年～2013 年の臨床調査個人票の解析を進め、年次ごとに疾患活動性や重症度の低下、使用ステロイド量の減少、および社会活動の向上が見られることが明らかとなり、報告した (Abe Y et al. 2021)。PAN, MPA/GPA についても解析が終了し、その結果を報告した (Kawazoe M et al. 2022, Nagasaka K, 2021)。EGPA についてもデータを入手し解析を開始する予定である。

⑫ PAN の全国疫学調査：PAN-WG を中心に初めての PAN に関する全国疫学調査を立案し、昨年度に一次アンケート調査を実施した。その結果に基づいて二次調査を実施中であり、今後は、個別の症例データを収集し今年度中に解析を行う。

⑬ 指定難病の診断基準改訂の準備・検討：診断基準の改訂については、最近発表された DCVAS のわが国への適用可能性検証し、厚労省の方針も考慮しつつ改訂の準備を進めてゆく。EGPA の診断基準の改訂に向けた検討を開始する予定である。

⑭ RemIRIT 研究の解析と報告：解析の結果、わが国におけるリツキシマブの診療実態が明らかとなった。具体的には、寛解導入率（71%）、寛解未達成と重篤合併症/感染症との関連性、重症感染症の関連因子（高齢、呼吸器疾患合併）などが示され、報告準備中である。

⑮ ANCA 関連血管炎ガイドライン 2017 の評価：横断分科会主導にてガイドラインの周知度・遵守度のアンケート調査が進められ、診療科ごとの違い等が明らかとなった。

⑯ ANCA 関連血管炎のゲノム解析：遺伝学的解析の結果、MPO-AAV 関連バリエーションや ILD 合併の有無に関連する候補領域の存在のほか、EGPA の MPO-ANCA 陽性・陰性群で異なる HLA 領域が関連していることが明らかになった。

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

G. 結論：研究計画の着実な実践を通じて、難治性血管炎各疾患の実態解明と普及啓発が進み、診療水準と予後の向上の実現が期待できる。

4-6. JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J[22]】

研究分担者：

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

- A. 研究目的：血管炎レジストリ（JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J[22]】（UMIN 試験 ID: UMIN000039295）を構築して、血管炎疾患における患者の臨床データと生体試料を集積し、持続的・長期的な検討を行うことで、血管炎疾患の自然歴や予後因子を解明し、将来的に血管炎疾患の新しい治療法の開発や確立に貢献する。
- B. 方法：対象疾患は顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎である。倫理審査については、中央倫理審査委員会を活用して手続きの簡素化を図るが、中央倫理審査体制に対応していない研究機関は、各施設の倫理審査を受けて承認を得る。被登録者の選択基準は、厚生労働省の診断基準で本研究の対象となる血管炎と新規に診断され、かつ文書で研究参加への同意が得られた患者とし、除外基準は、研究者等の判断により対象として不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 4 年 5 月末時点の登録患者は 155 例で、内訳は顕微鏡的多発血管炎 65 例、多発血管炎性肉芽腫症 19 例、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 25 例、高安動脈炎 17 例、巨細胞性動脈炎 29 例と順調に登録数が増えている。難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析（先行解析）との共同研究については、国立国際医療研究センターにゲノム DNA 48 検体を提供し、追加で 48 検体を提出予定である。
- D. 結論：血管炎レジストリの構築により、新規発症血管炎患者の臨床データおよび検体試料が継続的に収集され、難治性血管炎研究開発が飛躍的に進捗することが期待される。

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

東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

TEL : 03-3353-8112 (内線 34325) FAX : 03-5269-9154

E-mail : vas-mhlw.be@twmu.ac.jp

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患政策研究事業)

難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究

令和 4 年度 第 2 回班会議

プログラム・抄録集

令和 5 年 1 月 20 日 (金)

研究代表者 針谷正祥

東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野

【班会議】

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

令和4年度 第2回 班会議 プログラム

期日：令和5年1月20日（金）9時30分から

ハイブリッド会議

難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班

1. 開会の辞 9：30～9：35
研究代表者 針谷正祥（東京女子医科大学）
2. 基調講演 9：35～9：50
厚生労働省 健康局難病対策課
国立保健医療科学院
3. 班全体の活動報告 9：50～10：10
研究代表者 針谷正祥（東京女子医科大学）
4. JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J[22]】 10：10～10：25
分担者 樋口智昭（東京女子医科大学）
5. 分科会の活動報告
 - 5-1. 大型血管炎臨床分科会
 - 1) 大型血管炎臨床分科会の今年度の活動結果と3年間全体のOverview 10：25～10：37
分科会長 中岡良和（国立循環器病研究センター）
 - 2) 大型血管炎の寛解基準策定、GCA 後ろ向きコホートの成果・概括 10：37～10：43
分担者 杉原毅彦（聖マリアンナ医科大学）
 - 3) 高安動脈炎後ろ向きコホート、大型血管炎前向きコホートの成果・概括 10：43～10：49
分担者 内田治仁（岡山大学）
 - 4) 高安動脈炎・臨個票解析の成果・概括 10：49～10：55
分担者 吉藤 元（京都大学）
 - 5) バージャー病・臨個票解析の成果・概括 10：55～11：01
分担者 渡部芳子（川崎医科大学）
 - 質疑応答 11：01～11：05

5-2. 臨床病理分科会

- 1) 臨床病理分科会活動報告オーバービュー
11:05~11:14
分科会長 石津明洋 (北海道大学)
- 2) GCA の大型血管病変の病理学的特徴の解明
11:14~11:21
分担者 菅野祐幸 (信州大学)
- 3) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴の解明
11:21~11:28
分担者 宮崎龍彦 (岐阜大学)
- 4) FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出
11:28~11:35
分担者 高橋 啓 (東邦大学)

5-3. 小児血管炎研究

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

事務局からの連絡とお願い

11:55~12:00

休憩(12:00-12:40)

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

5-4. 中小型血管炎臨床分科会

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

5-5. 領域横断分科会

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

3) 国際関連

13 : 34~13 : 42

分担者 猪原登志子 (京都府立医科大学)

4) 新たな検査・薬剤

13 : 42~13 : 50

分担者 駒形嘉紀 (杏林大学)

*発表時間は質疑応答の時間を含みます。時間厳守でお願いします。

6. 閉会の辞

13 : 50~14 : 00

研究代表者 針谷正祥 (東京女子医科大学)

【分科会開催時間のご案内】

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

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

3. 血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班の令和 4 年度の活動報告

研究代表者：針谷正祥 東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野 教授

- A. 研究目的：2017 年度から 2019 年度の難治性血管炎に関する調査研究班は、ガイドラインを
発表して血管炎診療水準の向上に努め、市民公開講座および関連学会との合同シンポジウム等を
多数開催して、国民への普及啓発に努めてきた。2022 年度の血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に
資する研究班は、昨年度までの研究活動を継続・発展させ、難治性血管炎疾患の医療水準の向上
や患者の QOL 向上等を目指す研究開発推進の司令塔として難病・小児慢性特定疾病対策の推進に
貢献することを目標とする。
- B. 方法：設置している 4 分科会で分科会長を中心に研究活動を進める。研究代表者は全体計画
策定、進捗管理を行う。WebEx、Zoom 等による Web 会議を活用して研究を進める。
- C. 結果・考察：班全体で難病プラットフォームを用いた血管炎レジストリ研究を推進し、64
施設から合計 206 例が登録された。AMED 臨床研究・治験推進研究事業研究班と協力し、「顕微鏡
的多発血管炎および多発血管炎性肉芽腫症に対するトシリズマブの有効性、安全性、薬物動態に
関する医師主導治験」を進めた。ガイドライン改訂としては、中小型血管炎臨床分科会では ANCA
関連血管炎診療ガイドライン 2023 が最終段階にある。また、各血管炎疾患の臨床個人調査票の改
訂を厚生労働省と連絡をとりつつ進めてきた。各分科会での研究進捗状況は分科会長の抄録に記
載されている。
- D. 結論：3 年間の研究活動により、各血管炎疾患に関する研究、ガイドラインの作成・発
表、診断基準・重症度分類の整備、血管炎疾患の診療環境の整備を進め、難治性血管炎疾患の医
療水準の向上および患者の QOL 向上に寄与することができた。

4. JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J[22]】

研究分担者：

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

- A. 研究目的：血管炎レジストリ（JPVAS 血管炎前向きコホート研究【RADDAR-J[22]】（UMIN 試験 ID: UMIN000039295）を構築して、血管炎疾患における患者の臨床データと生体試料を集積し、持続的・長期的な検討を行うことで、血管炎疾患の自然歴や予後因子を解明し、将来的に血管炎疾患の新しい治療法の開発や確立に貢献する。
- B. 方 法：対象疾患は顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎である。倫理審査については、中央倫理審査委員会を活用して手続きの簡素化を図るが、中央倫理審査体制に対応していない研究機関は、各施設の倫理審査を受けて承認を得る。被登録者の選択基準は、厚生労働省の診断基準で本研究の対象となる血管炎と新規に診断され、かつ文書で研究参加への同意が得られた患者とし、除外基準は、研究者等の判断により対象として不適当と判断された患者とする。難病プラットフォームを利用して開発した本研究用の Electric Data Capturing system (EDC) に、被検者の臨床データを登録する。被検者の検体試料については、各研究機関の研究者等が臨床検査会社に送付し、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た。令和 4 年 12 月末時点の登録患者は 206 例で、内訳は顕微鏡的多発血管炎 91 例、多発血管炎性肉芽腫症 27 例、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 30 例、高安動脈炎 24 例、巨細胞性動脈炎 34 例と順調に登録数が増えている。難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析（先行解析）との共同研究については、国立国際医療研究センターにゲノム DNA 96 検体を提供し、全ゲノム解析が行われた。
- D. 結 論：血管炎レジストリの構築により、新規発症血管炎患者の臨床データおよび検体試料が継続的に収集され、難治性血管炎研究開発が飛躍的に進捗することが期待される。

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

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

- ①TAK, GCA, バージャー病の CPG、診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂の準備を進める。
- ②平成 27 年度から実施中の大型血管炎を対象とするレジストリー研究(大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究)のデータ収集と解析を継続して、論文化をする。後ろ向き研究では 2007-2014 年に高安動脈炎あるいは巨細胞性動脈炎と診断され、新たにステロイド療法を開始した患者、あるいは 0.5mg/kg 以上を開始した再発例、生物学的製剤を開始した再発例を対象とし、GCA 145 名と TAK 166 名の臨床情報を収集して、GCA と TAK における治療の

実態を検討した。

③臨床個人調査票を用いた疫学研究では、2013年度のTAKの個人調査票（新規登録患者211人、継続登録患者2584人、データ・クリーニング後の総数2013人）、及び2013年度のバージャー病登録患者3,220人を解析した。

④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究の倫理委員会での承認を基幹施設（国立循環器病研究センター）で得て、大型血管炎臨床分科会の分担者、協力者の施設で倫理申請を進めて、並行してREDCapでのCRF登録システムの構築をした。その上で後ろ向きにTAKとGCAで心臓血管手術を受けた患者の手術前後の管理、内科治療の状況・予後を調査を進めている。

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

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

⑦「AMED難治性血管炎診療のCQ解決のための多層的 연구」と連携して、TAKとGCAの日常診療で評価可能な寛解基準と治療目標の設定、治療目標達成に向けた治療戦略に関するエキスパートオピニオンを、Delphi法で意見統一して策定した。

⑧高安動脈炎の診療実態に関する疫学研究では、2013年1月から2019年9月までのメディカル・データ・ビジョン社のDPCデータおよびレセプトデータを用いて、治療内容、血管イベントの頻度とリスク因子を検討した。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

①TAK, GCA, バージャー病のCPG、診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂に向けた準備：国内外のTAK, GCAのコホート研究、臨床試験の結果を踏まえて、難病情報センターの通知の改訂と重症度分類の改訂を検討して提案した。TAK, GCA, バージャー病の診断基準ならびに重症度分類の修正希望を関連学会に承認を依頼して厚生労働省へ提出した。また、バージャー病の診断基準の修正案については、日本循環器学会/日本血管外科学会合同ガイドライン末梢動脈疾患ガイドライン（2021年改訂版）に掲載した。現在、GCAの診断基準の妥当性、改訂の必要性に関する検討を進めている。

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

前向き研究：新規登録は2019年3月31日に終了となり、最終的に191例（TAK70例、GCA121例）が登録された。現在3年間の追跡調査を進めている。また、CRF情報をREDCapにて入力出来るシステムを構築した。

後ろ向き研究：合計311例（TAK166例、GCA145例）が登録された。GCAでは昨年度までに初発患者GCA139名を解析し、大動脈病変特に大動脈本幹の病変が治療反応性予測因子となることを論文報告した（Sugihara et al.

Arthritis Res Ther. 2020 Apr 7;22(1):72)。更に大動脈病変合併新規発症GCA68名を対象に2年間の治療成績を解析し、35名が治療反応性不良（24週まで寛解未達成あるいは寛解達成後再燃）で、2年間での治療反応性不良の累積発現頻度は、大動脈本幹合併例では55%、大動脈本幹に病変のない鎖骨下動脈病変合併例は11%と治療反応性が

異なることを示した。また鎖骨下動脈病変、大動脈本幹病変を持たない症例では88%が治療反応不良であることも明らかにして論文報告した(Sugihara et al. *Mod Rheumatol.* 2022 Oct 11:roac122)。TAK では新規発症あるいは再燃し新たに免疫抑制療法強化が必要であった185例を登録し、除外患者以外で発症年齢が明らかな新規発症 TAK 患者128例を解析対象として解析を進めて、現在論文投稿準備中である。

③臨床個人調査票解析：TAK では罹病期間別が長くなるにつれて、脳・心・眼・腎合併症の頻度が増え、介護度が悪化することが分かった。男女別の解析から、女性の発症年齢が若く、女性でAR合併率が高く (p=0.032)、男性で腎障害合併率が高いこと (p=0.021) が分かった。女性で介護度が高かった (p=0.006) が、コホートにおいて女性患者の方で罹病期間が長いことによると考えられた (現在論文投稿中)。

バージャー病では以前の診断基準で新規登録された患者について2013-2014年度の臨個票 (新規登録症例) の解析から、日本でバージャー病の患者数と診断の実態を論文報告した (Watanabe et al. *Circ J.* 2020;84(10):1786-1796)。さらにバージャー病の解析を進めて、横断的な患者構成の結果、年齢分布は60歳代が最多 (罹患期間中央値20年) で患者の8%が喫煙継続中だった。更新患者では初診時と比べ諸症状は軽減していたが、趾の切断手術が17%で行われていた。切断の半数以上が発症から3年以内に行われていた。切断者の就労割合は、非切断者よりも低かった。若年患者でも糖尿病や高血圧などの合併症を有していた (現在論文投稿中)。

④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究：大型血管炎臨床分科会内で調査項目を確定して、研究計画書とCRFを確定して基幹施設の国立循環器病研究センター研究倫理審査委員会に申請して2021年4月承認された。続いて当分科会・研究者施設でも倫理申請を進めて、11施設で承認されている。また、REDCapを用いたCRF記入・報告システムの構築を完了して2021年9月から運用を始め、現在までTAK68例、GCA4例が登録されている。

⑤全国医療機関での大型血管炎に関するアンケート調査：1次調査および2次調査のデータ集計が完了して、現在論文投稿・改訂中 (*Mod Rheumatol*) である。TAK患者数は5320名、GCA患者数は3200名と推計された。TAKで18才未満発症の若年発症例の特徴については、18才以上の成人発症例と比較検討から、若年発症例では生物学的製剤を含む積極的な免疫抑制療法の施行がなされているにもかかわらず、寛解達成後の再燃率が成人発症に比較して有意に高く、疾患活動性が高いことが示唆された。

⑥高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査：大型血管炎コホート研究対象施設を中心に19施設より51症例、69妊娠の登録を得た。69妊娠のうち66妊娠 (95.7%) で生産児が得られた。出産に至った49例66妊娠の病型分類はIIa型が最も多いことが示された。同49例のTAKの診断年齢は22才、同66妊娠の出産年齢は31才 (出産年1969-2021、罹病期間9年 (いずれも中央値) であった。本解析結果については、2022年6月の欧州リウマチ学会で発表し、論文投稿準備中である。また、小児高安動脈炎のトシリズマブ使用実態をまとめ、トシリズマブ使用症例集の原稿をほぼ収集して、出版準備中である。

⑦大型血管炎の寛解基準と治療目標、治療目標達成に向けた治療戦略の策定：「AMED 難治性疾患実用化研究事業 難治性血管炎診療のCQ解決のための多層的研究」班との共同研究として、日常診療で評価可能な寛解基準と治療目標の設定、治療目標達成に向けた治療戦略を確立するため、Delphi法での意見統一を3ラウンドと対面会議を3回行って案を作成した。患者会の代表メンバー3名を加えて対面会議を行い、寛解基準、治療目標、治療戦略に関して意見交換して、その後、患者も含めた専門家によるメンバーでDelphi法による意見統一をして最終案を策定して、論文報告した(Sugihara T, et al. *Mod Rheumatol.* 2021 Nov 27: roab081.)。また、GCAについても現在論文投稿準備中である。

⑧高安動脈炎の診療実態に関する疫学研究：時間依存性Cox回帰分析を用いて血管イベントのリスク因子を検討

する予定であったが、イベントの定義の妥当性やイベント件数の少なさから、煩雑な多変量解析を実施する意義は低いと考えて、治療内容、血管イベントの頻度を記述疫学的に調査して、現在論文投稿準備中である。

D. 考察

②大型血管炎を対象とするレジストリー研究（大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究）：後ろ向き研究から、巨細胞性動脈炎に対する副腎皮質ステロイド療法の有効性と安全性の実態が明らかとなり、頭蓋部のみでなく、頸部から下肢までの広範囲に血管炎が分布することが明らかになり、血管炎の病変分布が治療反応性と関わることも明らかとなった。一方、本研究は後ろ向き研究であることに伴うリミテーションがあり、前向きコホート研究の中で大動脈病変の画像上の進行も含めた評価を今後進める必要があると考えられる。

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

④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究：本研究によって、TAK および GCA 患者に対する観血的治療（血管内治療や外科的治療）における周術期管理の実態やその差異、遠隔期の手術成績についての現状を把握することで、術後成績や合併症の発生に関連する因子の特定に繋がることが期待される。

⑤全国医療機関での大型血管炎に関するアンケート調査：本調査を通して、TAK と GCA の患者数、その臨床的特徴の実態が明らかとなった。また、若年発症例では生物学的製剤を含む積極的な免疫抑制療法にも関わらず、寛解達成後の再燃率が成人発症例に比べて高いことが示唆され、若年発症 TAK の治療方針の決定においては十分に留意する必要がある。

⑦大型血管炎の寛解基準と治療目標、治療目標達成に向けた治療戦略の策定：今後は大型血管炎の前向きコホートあるいは難病プラットフォームに登録された大型血管炎症例を使用して、治療目標達成の状況、治療アルゴリズムがどの程度、実践できているのかを検証する予定である。

E. 結論

本研究班の活動によって、大型血管炎、バージャー病の疫学調査研究を小児から成人まで広範囲・多角的に進めて、診療ガイドライン改定に有益なエビデンス集積を進められている。今後もこの様な研究を継続して、わが国の大型血管炎とバージャー病の臨床像、診療・治療の実態を明らかにして、患者 QOL の向上に貢献していきたい。

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

研究分担者氏名：杉原毅彦¹、吉藤元²、内田治仁³、中岡良和⁴

所属施設及び職名：

¹ 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

² 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

³ 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

⁴ 国立循環器病研究センター 研究所血管生理学部 部長

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

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

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

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

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

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

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

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

E. 結論

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

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

研究分担者氏名： 内田治仁

(所属施設及び職名) 岡山大学学術研究院医歯薬学域 CKD・CVD 地域連携包括医療学講座 教授

A. 研究目的:

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

B. 方法:

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

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

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

C. 結果:

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

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

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

例、MMF2 例、IFX14 例、TCZ12 例)であった。

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

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

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

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

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

5-1-4. 高安動脈炎の臨個票解析

研究分担者氏名：吉藤 元

京都大学大学院医学研究科 内科学講座臨床免疫学 講師

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

5-1-5. バージャー病・臨個票解析に関する研究

研究分担者氏名： 渡部 芳子
川崎医科大学医学部 講師

A. 研究目的

本研究の目的は、バージャー病に関する様々な疫学調査研究などを通じて、わが国での本疾患の臨床像及びその診療と治療の現状を明らかにすること、および診療ガイドライン改訂などに必要な診療情報の基盤を構築することを通じて、患者 QOL の向上に資することである。

B. 方法

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

C. 結果

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

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

【全受給者の解析】

3,220 人分のうち新規受給者は 80 人 (2.5%)、更新患者は 3,140 人だった。年齢分布は 60 歳代が最も多く、80 歳以上が 306 人 (9.5%) を占めた。喫煙歴を有した者は 2,715 例 (84%) で、登録時も 200 例 (8%) が喫煙を継続していた。初診時には冷感・しびれ感・色調変化は 93%、間歇性跛行は 66%、趾の安静時痛は 66%、潰瘍は 40%、壊死は 22%、静脈炎は 17% の患者が有した。更新患者の最終更新時でも、四肢の感・しびれ感・色調変化は 83% の患者で、間歇性跛行は 50% の患者で残存していた。肢切断を 546 例 (17%) が経験し、半数以上の切断が発症から 3 年以内に行われた (最長 48 年)。喫煙歴がある患者は初回登録時に重症度が重く、切断を経験した割合が高かった (18% vs 13%)。社会生活では、20～59 歳の 15% 近くが就労・就学

以外（家事労働、在宅療養、入院、入所など）の状態であった。切断患者では、切断患者よりも就労割合が低かった（38% vs 53%）。20歳代と30歳代でも糖尿病や高血圧など動脈硬化関連の合併症を有した。

【診断基準と重症度分類】

バージャー病の診断基準ならびに重症度分類の修正希望について、関連学会に承認を依頼し、厚生労働省に提出した。また、循環器病の診断と治療に関するガイドライン末梢動脈疾患ガイドライン（日本循環器学会/日本血管外科学会合同ガイドライン）（2022年改訂版）にて、バージャー病の診断について情報を発信した。

D. 考 察

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

E. 結 論

バージャー病の疫学調査研究によって、診療ガイドライン改定に有益なエビデンスの集積をすることが出来た。本研究活動を継続し、バージャー病の医療水準の更なる向上と患者に対する支援体制の拡充を図る。

5-2-1. 臨床病理分科会活動報告オーバービュー

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

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

E. 方法：

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

F. 結果：

4. 血管炎病理診断コンサルテーションシステムの運用
2022年6月24日以降、抄録提出時までには3件の依頼があり、コンサルテーションを実施（2件報告済み、1件実施中）。
5. 血管炎病理学的所見における未解明問題への取り組み
 - 5) PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違の同定（WG 座長：石津明洋）

皮膚筋性動脈に壊死性血管炎をきたす疾患には、結節性多発動脈炎（PAN）と皮膚動脈炎（CA）がある。従来、皮膚生検組織所見のみから両者を鑑別することは困難であるとされてきた。本研究では、人工知能（AI）が両者を鑑別できるか検討し、鑑別できる場合には、AIが画像のどこに着目したかを知ることを目的とした。臨床的に診断が確定しているCAの生検画像93枚、PANの生検画像19枚を用いた。このうち、CAの画像85枚とPANの画像17枚を正解としてAIに学習させ、学習に用いたものとは別のCAまたはPANの画像を鑑別させた。また、同じテスト画像を経験年数の異なる15名の病理医が診断した。学習済みAIを用いてGrad-CAM解析を行った。テスト画像に対するAIの正解率は83.5%であった。同じ画像に対する病理医の正診率は、経験年数に応じて上昇した

ものの、AIには及ばなかった。Grad-CAM解析では、罹患血管そのものよりも、罹患血管周囲の脂肪組織がヒートマップ表示された。CAとPANを鑑別するために、罹患血管そのものよりも、罹患血管周囲の脂肪組織が鑑別根拠になる可能性が示唆された。

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

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

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

G. 考察：血管炎病理診断コンサルテーションシステムの運用と血管炎病理学的所見における未解明問題への取り組みを通じて、実地臨床医ならびに実地病理医の血管炎診療の質を高めることに寄与できている、今後も継続的に実施する意義がある。

5-2-2. 巨細胞性動脈炎の大型血管病変

研究分担者： 菅野 祐幸 (信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学 教授)
研究協力者： 池田 栄二 (山口大学大学院医学系研究科病理形態学 教授)
 鬼丸 満穂 (九州大学大学院医学研究院病理病態学 助教)
 倉田 美恵 (愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学 講師)
分科会長： 石津 明洋 (北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学 教授)

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

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

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

C. 結 果：事前アンケートにより、C-GCA with EECI の可能性のある症例は 3 例、EC-GCA と考えられる症例は 14 例あった。その後、これら症例を有する施設を含む多施設共同研究の枠組みで信州大学医学部医倫理委員会の承認を得るとともに（承認番号 4452）、症例提供先の施設においても倫理審査の承認を得て 9 施設から計 11 例の臨床情報と病理組織切片の提供を受けたが、一部血管炎病変の組織学的特徴の抽出には不相当と考えられた症例があり、最終的には C-GCA with EECI 相当の症例 1 例、EC-GCA 相当の症例 4 例を組織学的な検討対象とした。なお、EC-GCA 相当の 1 例を除き、梅毒血清反応陰性を確認しており梅毒による大動脈中膜炎の可能性は否定的である。これら計 5 例の大動脈切片について、H-E 及び elastica-Goldner 染色を施行し、WSI ファイルを作成して WG メンバーの配布し組織学的所見について意見集約を行ったところ、C-GCA with EECI の大動脈炎病変の特徴として、1) 多核巨細胞を含む炎症病変が大動脈中膜の中層に帯状に広がる、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。

さらに、炎症病変は巨細胞を含むものの、いわゆる肉芽腫としての結節状の形態は明らかではなく、背景の免疫病態の解析を目的に浸潤リンパ球サブセットの免疫組織化学的検討を追加で行ったが、種々の抗原賦活法を試みたにもかかわらず明確な所見は得られなかった。

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

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

5-2-3. AAV の上気道生検組織の病理学的特徴

分科会長 石津 明洋 (北海道大学 大学院保健科学研究所 病態解析学分野/教授)
研究分担者 宮崎 龍彦 (岐阜大学 医学部附属病院 病理診断科/教授)
黒川真奈美 (聖マリアンナ医科大学大学院疾患バイオマーカー・標的分子制御学/教授)
研究協力者 小川 弥生 (NPO 法人北海道腎病理センター/副理事長)
中沢 大悟 (北海道大学病院 内科 2/助教)
武曾 恵理 (京都華頂大学 現代家政学部/教授)

A. 目的: ANCA 関連血管炎 (AAV) には GPA など上気道の壊死性肉芽腫性病変を形成するものがある。成人の難治性中耳炎のなかにも同一機序で発症する ANCA 関連血管炎性中耳炎 (otitis media with ANCA associated vasculitis (OMAAV)) があり、GPA との異同が論議されている。OMAAV は早期診断が難しく、重篤な合併症を生じたり、致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が OMAAV とされる。しかし、OMAAV の組織学的な特徴や診断基準は未だ確立されていない。そこで、我々は臨床病理分科会メンバーで OMAAV の組織学的パラメーターを抽出し、GPA, MPA との異同を含む診断基準の策定を行うことを企図し、OMAAV 症例の組織学的特徴の解析に取り組んでいる。

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

C. 結果: プレリミナリーな解析で有意差を認めた、1) 筋性動・静脈炎の有無、2) 筋性動・静脈の閉塞の有無を正の相関を示す組織学的パラメーター候補、3) 浮腫、4) 好酸球浸潤、5) 形質細胞浸潤を負の相関を示す組織学的パラメーター候補として見いだした。これら各パラメーターの妥当性を検証するために、Training Set と Testing set に分けた。同一患者からの複数生検があるものに関しては、検体を絞り込み、OMAAV 症例数を当初の 34 例から 17 例に訂正した。男女比ほぼ同じで、平均年齢も ± 2 歳以内に収めることができた。このグループ分けを用いて、再度 WG 座長の施設内で若手病理医の協力のもと再現性実験を行ったところ、HE 染色標本のみで弾性線維染色の無い症例では再現性に問題が見いだされた。そこで、全症例弾性線維染色を施行して、完全な標本セットで他施設間共同解析を行うべく、準備を進め、まもなく発送の手筈となっている。

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

5-2-4. FFPE切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出

高橋 啓, 大原関利章, 宮崎龍彦
協力：黒川真奈絵（領域横断分科会）

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

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

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

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

5-3. 小児血管炎研究体制

研究分担者 高橋 啓 東邦大学医療センター大橋病院病理診断科・教授
研究協力者 宮前多佳子 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学・准教授
岩田直美 あいち小児保健医療総合センター免疫アレルギーセンター・副センター長
伊藤秀一 横浜市立大学大学院医学研究科産生成育小児医療学・教授
神田祥一郎 東京大学小児科・講師
三浦健一郎 東京女子医科大学腎臓小児科・准教授
服部元史 東京女子医科大学腎臓小児科・教授
小林 徹 国立成育医療研究センター臨床研究センターデータサイエンス部門・部門長
鮎澤 衛 日本大学医学部小児科・准教授
尾内善広 千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学・教授

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

B. 研究方法：【小児血管炎研究】小児血管炎疾患についての研究状況の情報共有を行う。【高安動脈炎，TAK】大型血管炎臨床分科会活動の一環として、1) TAK 女性患者と妊娠・出産の実態調査を継続して進め、2) 小児 TAK のトシリズマブ(TCZ)使用実態を把握する。3) National Database (NDB)、小児慢性特定疾病・指定難病個票データを用いた TAK の実態を把握する（厚生労働科学研究費補助金（免疫・アレルギー疾患政策事業）難治性・希少免疫疾患におけるアンメットニーズの把握とその解決に向けた研究班との共同研究）【結節性多発動脈炎，PAN】小児 PAN の実態調査を行う。【川崎病，KD】1) 「川崎病性巨大冠動脈瘤」の指定難病追加の申請。2) 新型コロナウイルス感染症流行下での KD の発生状況、COVID-19 関連多系統炎症性症候群 (MIS-C) と KD との関連について国内外で情報交換を図る。3) KD の発症リスク、重症化リスクに係る遺伝要因を探索する。4) KD 既往患者、家族を対象とした公開講座を開催する。【ANCA 関連血管炎，AAV】1) 小児血管炎、MPA/GPA WG に参加し活動を行う。2) 小児 AAV における啓蒙活動を行う。

C. 結果：【小児血管炎研究】第 41 回日本川崎病学会総会学術集会(2021 年 11 月 20-21 日)にて、本班・日本川崎病学会合同企画 血管炎シンポジウム『小児の血管炎: 日常診療から難治例まで』を、針谷班長はじめ班員の先生方の協力を得て開催し、関連領域の最先端の情報を共有した。

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

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

【PAN】中・小児血管炎臨床分科会の中で、1)PAN WGにおいて小児 PAN の実態把握、啓発活動を行った。2)PAN 全国疫学調査が進行している。一次調査の後、二次調査にて PAN の人口統計学的特徴と疾患特性、治療の実態などを明らかにする。3) 小児慢性特定疾患に PAN として登録されている症例を解析し、その実態を調査する。

【KD】1) 「川崎病性巨大冠動脈瘤」の指定難病追加申請は認可されなかったが、今後も努力を継続する。2) 新型コロナウイルス感染症による緊急事態宣言下では KD 発生が前年比で約 50%減少していたことが川崎病学会運営委員に対するアンケート調査で明らかとなった。2021 年 10 月 29～31 日に第 13 回国際川崎病シンポジウム (IKDS) (会長鮎澤衛、中村好一) が Web 開催され、KD および MIS-C に関し、25 か国、参加者 312 名、282 演題の発表、討論が行われた。さらに、患者会の国際ミーティングが開催され日・米・加・豪の 4 か国の患者会活動について情報交換がなされた。国内における MIS-C の情報収集に努め、KD との異同について議論を進めた。また MIS-C に関する全国調査も開始となった。3) 免疫グロブリン重鎖可変領域の構成にかかわる *IGHV3-66* 遺伝子の多型と川崎病発症リスクとの関連を明らかにし、報告した。また不全型川崎病症例や免疫グロブリン+ステロイド初期併用療法を受けた症例を対象とした発症リスクや治療不応および冠動脈病変形成リスクの遺伝的要因に関するゲノムワイド関連解析を進めた。4) 2022 年 11 月 19 日「川崎病勉強会 2022 川崎病の病因と発症機構 アップデート」(日本川崎病研究センター主催、本班および川崎病の子供をもつ親の会後援) が開催され、オンライン、現地参加を合わせて本班班員を含む 160 名以上が参加した。

【AAV】) 小児血管炎、MPA/GPA WG に参加した。厚労省難病小慢合同委員会 (令和 3 年 7 月) に提言された意見書にある「臨床調査個人票の項目の簡素化」を目指し、臨床調査個人票・重症度分類の新様式 (案) を協議した。2) 啓発活動を継続する。3) 2014 年以降の指定難病・小児慢性特定疾病における MPA、GPA、EGPA のデータを申請した。データを拝受次第、解析予定である。

D. 考察：小児血管炎研究における活動は順調に進んでいる。

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

5-4-1. 中・小型血管炎臨床分科会

中・小型血管炎分科会会長：要 伸也

杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科学 教授

分担研究者：

天野 宏一 埼玉医科大学 医学部 教授
駒形 嘉紀 杏林大学 医学部 教授
佐田 憲映 高知大学 医学部 特任教授
土橋 浩章 香川大学 医学部 准教授
長坂 憲治 東京医科歯科大学 医学部医学科 非常勤講師
南木 敏宏 東邦大学 医学部 教授
樋口 智昭 東京女子医科大学 医学部 特任講師
坪井 直毅 藤田医科大学 医学部 教授
廣村 桂樹 群馬大学 大学院医学系研究科 教授
古田 俊介 千葉大学医学部附属病院 特任講師
和田 隆志 金沢大学 学長
土屋 尚之 筑波大学 医学医療系 教授
佐伯 圭吾 公立大学法人奈良県立医科大学 医学部 教授

研究協力者：

安倍能之 順天堂大学 医学部 助教
鮎澤 衛 神奈川工科大学 健康医療科学部 特任教授
板橋美津世 東京都健康長寿医療センター腎臓内科 部長
一瀬邦弘 島根大学医学部膠原病・リウマチ内科学 教授
伊藤秀一 横浜市立大学 医学部 小児科 教授
井上永介 昭和大学 統括研究推進センター 教授
遠藤修一郎 滋賀県立総合病院 科長
遠藤知美 田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 副部長
加藤 将 北海道大学病院 講師
岸部 幹 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
臼井俊明 筑波大学医学医療系腎臓内科学 講師
川嶋聡子 杏林大学 医学部 助教
川添麻衣 東邦大学 医学部 助教
神田祥一郎 東京大学 医学部 小児科 講師
神田 隆 山口大学 医学部 教授（特命）
小林正樹 公立昭和病院 脳神経内科 医長/東京女子医科大学 医学部 脳神経内科 助教
坂本 晋 東邦大学 医学部 准教授
小林 徹 国立成育医療研究センター 部門長
坂野章吾 愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授（特任）
関谷潔史 国立病院機構相模原病院 アレルギー・呼吸器科 部長
辻本 康 奥内科・循環器科 副院長
遠山直志 金沢大学附属病院 特任准教授
尾内善広 千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学 教授
中枝武司 新潟大学大学院医歯学総合研究科 講師
中沢大悟 北海道大学病院 リウマチ・腎臓内科 助教
中屋来哉 岩手県立中央病院 腎臓・リウマチ科 科長
南郷栄秀 社会福祉法人聖母会 聖母病院 総合診療科 部長

難波大夫	名古屋市立大学 医学部 准教授
服部元史	東京女子医科大学 医学部 教授
林 太智	ク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 准教授
松本佳則	岡山大学学術研究院医歯薬学域 研究准教授
水野正巳	岐阜大学医学部附属病院 第3内科 臨床講師
花見健太郎	産業医科大学 医学部 講師
宮前多佳子	東京女子医科大学 医学部 准教授
宮脇義重	岡山大学病院 新医療研究開発センター 助教
本田 学	島根大学 医学部 助教
三浦健一郎	東京女子医科大学 医学部 准教授
山村昌弘	岡山済生会総合病院 リウマチ・膠原病センター長
山本伸也	京都大学大学院研究科・医学部・腎臓内科学 助教
小川法良	浜松医科大学 第三内科 病院准教授
鈴木勝也	慶応義塾大学 医学部 准教授
齋藤雅也	秋田大学医学部附属病院 血管腎臓膠原病内科学 助教
田中麻衣子	県立広島病院 部長
小寺雅也	JCHO中京病院 部長
秋山光浩	慶応義塾大学 医学部 特任助教
石川秀樹	京都府立医科大学 創薬センター 特任教授
倉沢隆彦	埼玉医科大学 医学部 講師

A. 研究目的：

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

B. 研究方法：

3年間を通じて、ANCA関連血管炎診療GL改訂、指定難病の通知および重症度分類の改訂、RemIRIT研究データベース解析、診断基準の作成・改訂準備、臨床調査個人票解析、ANCA陽性間質性肺炎の疫学研究(びまん性肺疾患班との共同研究)などの課題を進める。①については分科会全体で、②～⑤については4つのWG(MPA/GPA, EGPA, PAN, MRA)を中心に検討を進める。

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

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

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

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

- ①⑨ ANCA 関連血管炎診療ガイドライン改訂：初版同様、テキストと CQ の 2 部構成とし、難治性血管炎班に加え、難治性腎障害・びまん性肺疾患班との 3 班合同制作で進める。統括委員会（○要、針谷、佐田、長坂）の基本方針のもとパネル委員会と若手で構成されたシステマティックレビューチームで CQ と推奨の改訂を行い、編集委員会（編集委員長：針谷）でテキストと CQ・解説の執筆を進め、2023 年発行を目指す。
- ②⑩ 指定難病の通知および臨床個人調査票の改訂：各指定難病（MPA/GPA, EGPA, PAN, MRA）について、各疾患の難病ホームページの通知の記載、重症度分類ならびに臨床個人調査票の改訂などに対処する。
- 21 臨床調査個人票解析：MRA に続き、PAN、MPA/GPA の臨床個人データベースをもとに疫学的解析を行う。
- 22 PAN の全国疫学調査：PAN に関する初の全国疫学調査を行う。
- 23 指定難病の診断基準改訂の準備・検討：DCVAS の新分類基準の発表を受けてわが国における AAV（MPA・GPA、EGPA）の診断基準との比較と検証を行う。
- 24 RemIRIT 研究の解析と報告：本邦におけるリツキシマブ使用の実態を明らかにする。
- 25 ガイドラインの評価・普及：ANCA 関連血管炎ガイドライン 2017 の評価・使用実態に関するアンケート調査を行う（横断分科会と協力）。血管炎症候群治療の手引き（APS, EGPA, PAN, MRA）を完成し、今後の評価の準備を行う。
- 26 ANCA 関連血管炎のゲノム解析：研究班のデータベースを利用し、日本人集団における AAV の疾患感受性および臨床所見に関連するバリエーション探索を行う。
- 27 その他：びまん性肺疾患班と共同で ANCA 陽性間質性肺炎の疫学研究の準備を行う。

C. 研究結果と総括：

分担研究者および WG のメンバーを中心に、ガイドラインの改訂作業と各テーマごとの取り組みが進んでいる。

- ①⑦ ANCA 関連血管炎診療ガイドライン改訂：統括委員会の基本方針に従って改訂版作成作業を進めた。昨年度までにパネル委員会（天野・川上・岸辺・土橋・南郷・坂東・廣村・村川・和田 各先生）において 6 つの新規 CQ (下記)、および改訂の必要な 4 つの CQ を選別した。

○新規 CQ (6 個)

(寛解導入治療)

- MPA/GPA の寛解導入治療で CY または RTX を用いる場合は GC 標準用量と GC 減量投与ではどちらが有用か？
- MPA/GPA の寛解導入治療で CY または RTX を用いる場合は、アバコパンと GC のどちらの併用が有用か？

(寛解維持治療)

- MPA/GPA の寛解維持治療では、AZA の短期間投与と長期間投与のどちらが有用か？
- MPA/GPA の寛解維持治療では RTX の定期的投与と末梢血 B 細胞数/ANCA 値に応じた投与のどちらが有用か？
- MPA/GPA の寛解維持治療では、RTX の短期間投与と長期間投与のどちらが有用か？
- MPA/GPA の寛解維持治療では、GC+AZA+ベリブマブと GC+AZA のどちらが有用か？

新規・改訂の 10 個の CQ について、2 名 1 組からなるシステマティックレビュー (SR) チームの分担により、2021 年 10 月までに SR を終了した。その結果に基づき、2021 年 11 月 3 日と 11 月 23 日、2022 年 1 月 29 日の計 3 回のパネル会議（パネル員に患者代表 2 名も参加）で推奨案と推奨グレードを検討、統括委員会での調整を経て、全 CQ と新規・改訂 CQ の推奨文の最終案を確定した。SR の過程に関しては論文が完了している (Watanabe R et al. Mod Rheumatol 2022)。

テキスト部分についても構成を改訂し、それぞれの執筆が完了した。各推奨の解説とあわせてガイドラインの暫定版が完成、2022年中に関連学会に査読を依頼、回答を準備中である。今後はパブコメを経て2023年に出版の予定である。

- ⑱ 指定難病の通知および臨床調査個人票の改訂：厚労省より、中小型分科会の担当する5疾患について、通知の変更に関する調査票（重症度分類・診断基準）および臨床個人調査票の修正依頼があり、それぞれWGを中心に取りまとめ作業を行い、提出済みである。このうちAAV3疾患およびPANの重症度分類については今回、客観的基準を取り入れて大幅な修正を行った。今後は、臨個票とともに来年度の改訂版公表に向け
 - ⑲ 臨床調査個人票の解析：MRAの2003年～2013年の臨床調査個人票の解析を進め、年次ごとに疾患活動性や重症度の低下、使用ステロイド量の減少、および社会活動の向上が見られることが明らかとなり、報告した（Abe Y et al. 2021）。PAN, MPA/GPAについても解析が終了し、それぞれその結果を報告した（Kawazoe M et al. 2022, Nagasaka K, 2021）（MPA/GPAの詳細は別項参照）。EGPAについてもデータを入手し、解析を開始する予定である。
 - ⑳ PANの全国疫学調査：PAN-WGを中心に初めてのPANに関する全国疫学調査を立案し、昨年度の一次アンケート調査の結果に基づいて、今年度に二次調査を実施し、個別の症例データを収集した。現在、調査結果の解析を実施中であり、解析結果を報告予定である（詳細は別頁参照）。
 - 21 指定難病の診断基準改訂の準備・検討：診断基準の改訂については、最近発表されたDCVASの新分類基準（ACR/EULAR2022）のわが国のコホート（ReMIT-JAV/RPGN）への適用可能性の検証、厚労省基準との比較をおこなった（詳細は別頁参照）。この結果に基づき、厚労省基準の改訂の準備を進めてゆく。EGPAの診断基準の改訂に向けた検討を開始する予定である。
 - 22 RemIRIT研究の解析と報告：解析の結果、わが国におけるリツキシマブの診療実態が明らかとなった。具体的には、寛解導入率（71%）、寛解未達成と重篤合併症/感染症との関連性、重症感染症の関連因子（高齢、呼吸器疾患合併）などが示され、報告した（Nagasaka K, et al. Mod Rheumatol 2022）。
 - 23 ガイドラインの評価・普及：血管炎症候群治療の手引き2020（APS, EGPA, PAN, MRA）が2021年3月出版された。また、横断分科会主導にてガイドラインの周知度・遵守度のアンケート調査が進められ、診療科ごとの違い等が明らかとなった。
 - 24 ANCA関連血管炎のゲノム解析：遺伝学的解析の結果、MPO-AAV関連バリエントやILD合併の有無に関連する候補領域の存在のほか、EGPAのMPO-ANCA陽性・陰性群で異なるHLA領域が関連していることが明らかになった。
- H. 考察：**ガイドライン改訂版の完成や指定難病の記載の変更を含め、研究計画がほぼ順調に進行している。重症度分類や新しい臨床個人調査票の改訂もほぼ終了した。引き続き小児班、他の分科会、AMED班、患者会や関連団体とも連携を図りつつ、各研究目標の達成と残された課題（診断基準の改訂など）の取りまとめを行ってゆく。
- I. 結論：**研究計画の着実な実践を通じて、難治性血管炎各疾患の実態解明と普及啓発が進み、診療水準と予後の向上の実現が期待できる。

5-4-2. ANCA 関連血管炎の EULAR/ACR 新基準と厚生労働省基準の比較

研究分担者氏名：佐田 憲映¹、長坂憲治²、要伸也³、針谷正祥⁴

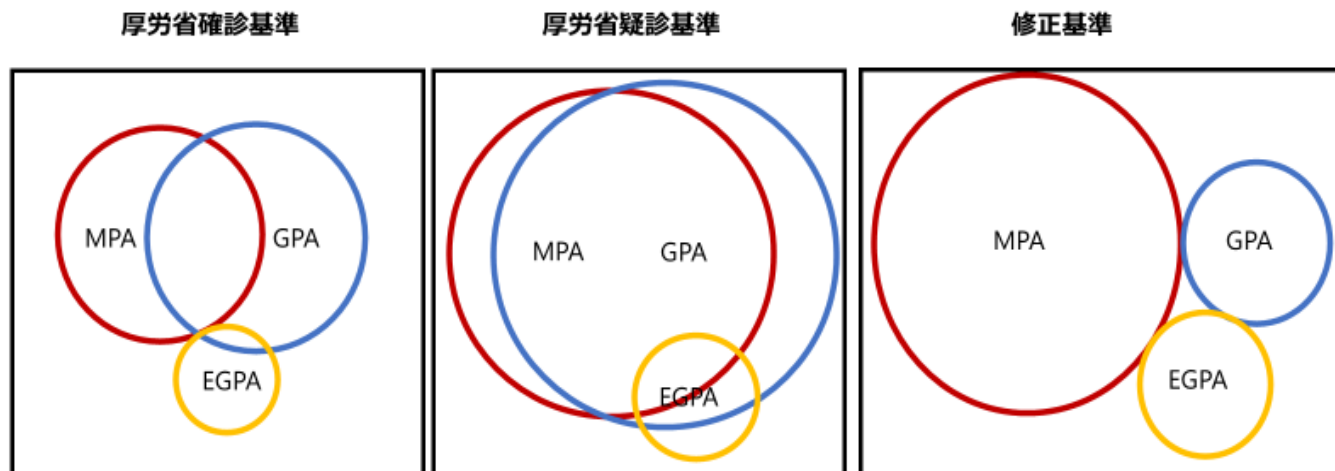
¹高知大学臨床疫学 特任教授

²青梅市立総合病院 リウマチ膠原病科 診療局長

³杏林大学 腎臓・リウマチ膠原病内科学 教授

⁴東京女子医科大学 膠原病リウマチ内科学 教授

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



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

5-4-3. MPA・GPA臨床調査個人票解析結果

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

研究分担者氏名：長坂憲治¹⁾²⁾・要伸也³⁾・天野宏一⁴⁾・和田隆志⁵⁾・佐田憲映⁶⁾・土橋浩章⁷⁾・南木敏宏⁸⁾・古田俊介⁹⁾・杉原毅彦¹⁰⁾・田村直人¹¹⁾・駒形嘉紀³⁾・坂東政司¹²⁾・針谷正祥¹³⁾

- 1) 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 非常勤講師
- 2) 青梅市立総合病院リウマチ膠原病科 診療局長
- 3) 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科学 教授
- 4) 埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 教授
- 5) 国立大学法人金沢大学長
- 6) 高知大学医学部臨床疫学講座 教授
- 7) 香川大学 医学部 血液・免疫・呼吸器内科学 准教授
- 8) 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 教授
- 9) 千葉大学医学部附属病院 特任講師
- 10) 聖マリアンナ医科大学医学部 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 准教授
- 11) 順天堂大学 医学部 膠原病内科学講座 教授
- 12) 自治医科大学 内科学講座 呼吸器内科学部門 教授
- 13) 東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野 教授・基幹分野長

【MPA・GPA 臨床調査個人票解析結果】

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

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

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

MPAおよびGPAに対するリツキシマブ (RTX) の有効性が海外から報告され本邦でも保険収載された。しかし, 本邦ではMPA, GPAを対象としたRTXの治験は行われておらず, RTXの有効性・安全性に関する情報が不足している。

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

B. 方法：本研究班およびAMED 難治性血管炎のエビデンス構築のための戦略的研究班が中心となり，研究班参加者の所属施設およびその関連施設において，RTX を使用する全てのMPA，GPA 患者を登録した．観察期間は2年間で，人口統計学的特性，症状，検査，治療，有効性・安全性に関するデータを収集した．治療方針への介入はなく治療内容は主治医が決定した．今回は6か月までの期間について検討した．

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

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

E. 結論：本邦の実臨床におけるMPAとGPAに対するRTXの6か月までの有効性と安全性が明らかとなった．

5-4-4. PAN 臨個票解析結果/全国疫学調査

研究分担者氏名：南木敏宏

東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 教授

A. 研究目的：本邦における結節性多発動脈炎（PAN）の臨床像を明らかにする。

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

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

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

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

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

5-5-1. 領域横断分科会 概要・総括

研究分担者：

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

研究協力者：

安倍 能之	順天堂大学 医学部 膠原病内科学講座 助教
尾内 善広	千葉大学大学院 医学研究院 公衆衛生学 教授
菊池 正雄	宮崎大学医学部附属病院 血液浄化療法部 准教授
黒川 真奈絵	聖マリアンナ医科大学大学院疾患バイオマーカー・標的分子制御学 大学院教授
木田 節	京都府立医科大学免疫内科学 特任助教
小寺 雅也	独立行政法人地域医療機能推進機構 中京病院 皮膚科 部長
田巻 弘道	聖路加国際病院 医長
宮脇 義亜	岡山大学病院 新医療研究開発センター 助教
矢嶋 宣幸	昭和大学 医学部 准教授

A. 研究目的：領域横断分科会は、指定難病であるすべての原発性全身性血管炎に関して本研究班における診療ガイドライン策定を補助するとともに、全身性血管炎に関する知識やガイドラインの普及および啓蒙を行い、さらには国際共同研究への参加支援を行うことを目的とした。

B. 方法：

1. システマティック・レビュー勉強会によるガイドライン作成支援：MPA、GPA の治療ガイドライン改訂および研究者育成を目的として、「自己免疫疾患に関する調査研究」班と合同で、ガイドライン作成に興味を持つ研究者を公募してシステマティック・レビューチームを立ち上げ、その勉強会を企画、運営し、ガイドライン作成を支援した。
2. 血管炎診療実態に関する調査：ウェブ質問票を用いた横断調査。ウェブ調査会社に登録された血管炎の診療経験のある非専門医を含む医師を対象に、顕微鏡的多発血管炎（MPA）/多発血管性肉芽腫症（GPA）、および高安動脈炎（TAK）/巨細胞性動脈炎（GCA）の診療、ガイドライン等に関するウェブアンケート調査を実施した。
3. 国際共同研究支援：Vasculitis Clinical Investigators Meeting（年1回）に参加し、国際共同研究の最新情報を共有するとともに、積極的に参加、支援を検討した。現行の国際共同研究を継続した。
4. 血管炎に関する患者向け教育動画配信：血管炎に関する知識の普及のため、市民公開講座として動画配信を行った。

5・国内外の血管炎の新規治療薬・治療法、検査の開発状況に関して情報を収集した。

C. 結 果：

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

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

3. 血管炎に関する患者向け教育動画配信：研究班ホームページで案内を行い、市民公開講座「血管炎についてもっと知ろう：それぞれの病気の特徴と療養に役立つ知識」として、血管炎の総論、各論、医療福祉などに関する教育動画を配信した。各論では本研究で扱うすべての全身性疾患を網羅して配信した。

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

D. 考 案

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

5-5-2. MPA/GPA および TAK/GCA の医師アンケート調査

研究分担者：

藤井 隆夫 和歌山県立医科大学附属病院 リウマチ・膠原病科 教授
杉山 斉 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授
坂東 政司 自治医科大学 内科学講座 呼吸器内科学部門 教授
田村 直人 順天堂大学 医学部 膠原病内科学講座 教授

研究協力者：

宮脇 義亜 岡山大学学術研究院医歯薬学域 腎・免疫・内分泌代謝内科学 助教
安倍 能之 順天堂大学 医学部 膠原病内科学講座 助教
小寺 雅也 独立行政法人地域医療機能推進機構 中京病院 皮膚科 部長
菊池 正雄 宮崎大学医学部附属病院 血液浄化療法部 准教授

- A. **研究目的:** 「ANCA関連血管炎 (AAV) 診療ガイドライン2017」および「血管炎症候群の診療ガイドライン (JCS2017)」に関して、血管炎非専門医を含む内科医 (MPA/GPAおよびTAK/GCA) と外科医 (TAK/GCA) の診療実態を調査することにより、推奨文と合致する検査・治療・治療方針決定の実施率とそれに影響する因子を評価し、今後のガイドライン作成に資することを目的とした。
- B. **方法:** ウェブ質問票を用いた横断調査を2回にわたり行った。第1回調査では、MPA/GPAについて、ウェブ調査会社に登録された病院勤務の内科医かつ1年以内でAAVの治療経験を有する者335名を対象に、MPA/GPAの寛解導入、寛解維持療法、AAV診療ガイドライン2017に関するアンケート調査を実施した。第2回調査では、同様にTAK/GCAの治療経験を有する者329名を対象に、診断に用いる検査法、寛解導入療法、再燃時の再寛解導入療法などに関するアンケート調査を実施した。
- C. **結果:** 第1回調査では対象者のうち年間5名以上のAAV診療経験がある202名を解析対象とした。診療科内訳は、呼吸器、腎臓、膠原病、その他の内科がそれぞれ49名、65名、61名、27名であった。寛解導入で年60%以上のAAV患者に、推奨に従いグルココルチコイド (GC) にシクロホスファミド (CYC) あるいはリツキシマブ (RTX) を併用すると回答した医師の割合は31.5% (95%CI 25.1-38.5)、その他の内科と比べて膠原病内科医に多かった。(RR = 2.4; 95% CI, 1.10 - 5.22, p = 0.03)。第2回調査の回答者の診療科は、循環器内科110名、膠原病内科109名、一般内科24名、心臓血管外科30名、外科24名、腎臓内科13名、総合診療科11名、小児科7名であった。診療の参考に行っているのはガイドラインとの回答が最も多かった(全体の70%)。TAKの検査では、CT検査、血管超音波、心臓超音波の実施率が高く、MRIや眼底検査の平均実施率は50%程度であった。GCAでは眼底検査の実施率はやや高かった。PET-CT検査の平均実施率はそれぞれ35.4%、31.2%であった。両疾患とも、寛解導入療法、維持療法のいずれにおいてもGC単独治療が最も多く、GC+トシリズマブ併用が次に多かった。
- D. **考察と結論:** 本研究により、血管炎非専門医が含まれる集団におけるガイドラインの順守状況とevidence-practice gap が示された。AAVおよび大血管炎の診療ガイドライン改訂に際しその方向性を示唆することができたと考えているが、このギャップを埋めるべく本邦におけるエビデンスの蓄積とより積極的な情報発信が必要である。

文献: Miyawaki Y, *et al.* Concordance between practice and published evidence in the management of ANCA-associated vasculitis in Japan: A cross-sectional web-questionnaire survey. *Mod Rheumatol*

2022, DOI: <https://doi.org/10.1093/mr/roac118>.

5-5-3. 領域横断分科会 3) 国際関連

研究分担者氏名：猪原登志子

所属施設及び職名：京都府立医科大学 附属病院臨床研究推進センター・講師

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

B. 課題：

1. VCRC Investigators Meeting 2022 (2022/11/11、ペンシルバニア)
2. V-PREG: Vasculitis Pregnancy Registry (VCRC5532, NCT02593565)
3. ARAMIS (VCRC5562, NCT02939573, jRCTs051190112)
4. AAV-PRO Japanese translation project
5. AAV during COVID-19 pandemic 観察研究 (J-CANVAS)
6. International Vasculitis Workshop (2024/4/7-2024/4/10、バルセロナ)

C. 結果：

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

米国 VCRC(Vasculitis Clinical Research Consortium)が ACR(米国リウマチ学会)年次学会開催期間中にあわせて1年に1回行なっている血管炎を対象とした臨床研究/臨床試験の立案について話し合いを行なう会議である。今年度は2022/11/11にペンシルバニア大学でウェブ会議併用で開催された。日本においても当班より参加しているV-PREG, ARAMIS, AAV-PRO, DCVAS, VCRC-EUVAS international PAN projectsについての進捗報告が行なわれた。またEULAR(欧州リウマチ学会)およびACRが共同で進めているDevelopment of Response Criteriaについては、2021/10/8-9に行なわれたExpert Panel Meeting経過を含め進捗報告が行なわれた。

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

V-PREGは、国際血管炎妊娠レジストリであり、VCRCプロジェクトのV-PPRN(Vasculitis Patient-Powered Research Network)データベースの言語化実装である。当班領域横断分科会(河野)において、質問票の日本語化を実施、南フロリダ大学(V-PPRNの倫理申請施設)での研究計画に多言語を含み申請し、2021年4月よりV-Premamaとして日本語でのホームページを公開した。Twitter(<https://twitter.com/vpremama>)とFacebook(<https://www.facebook.com/vpremama/posts/286451096294559/>)を通じて妊娠と血管炎について発信しており、これらのSocial Networkを通じて希少疾患における患者さんへの情報公開をおこなっている。V-PREGの一環として妊娠を予定している血管炎患者のためのハンドアウトが作成され、この妊娠ハンドアウトの日本語版を作成中である。

3. ARAMIS (VCRC5562, NCT02939573, jRCTs051190112)

ARAMISは、皮膚血管炎患者を対象とし、アザチオプリン、ジアフェニルスルホン(DDS, ダブソン)、コルヒチンの効果について検証する多施設共同連続複合割り付けランダム化比較試験である。世界全体では、2017年1月から登録を開始、2022年12月までに世界8施設から、合計68例が登録(90例目標)されている。日本では、東北医科薬科大学川上民裕教授を研究代表医師として、当班領域横断分科会(猪原)が開発調整管理支援を行ない、特定臨床研究として府立医大CRB承認を得て2020/2/26より試験を開始、2020年6月~2021年8月までに8例登録。2022年8月日本でのLPO、モニタリングSDVを経て日本データ固定。2022年12月CRB終了届を提出し承認された。日本はsite closeするが世界全体としては目標症例数90例に到達するまで試験期間を延長して行なわれる予定である。

4. AAV-PRO Japanese translation project

AAV-PROは、OMERACT(The Outcome Measures in Rheumatology)およびVCRC(Vasculitis Clinical Research Consortium)のプロジェクトとして英国ブリストル大学Dr. Joanna C Robsonが中心となり開発した6ドメイン、29項目からなる血管炎疾患特異的的患者QOL調査票であり、ライセンスはOxford University Innovation(University of Oxford, University of the West of England, Bristol, University of

Pennsylvania & University of Ottawa) である。2020 年より米国ペンシルバニア大学を中心とする VCRC において各国語への翻訳に着手が始まり、当班領域横断分科会（猪原）において、2020 年 3 月より日本語版作成について、順翻訳、フォーカスグループディスカッション、逆翻訳、翻訳修正、ライセンサー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サーの許可を得た。プロトコル骨子を完成し、海外共同研究者のアドバイスを浮穴詩、具体的な実施体制について協議を重ねている。

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

AAV during COVID-19 pandemic 観察研究は、米国ジョンズホプキンス大学 Dr. Duvuru Geetha、英国ケンブリッジ大学 Dr. Andreas Kronbichler を PI とする、新型コロナウイルス感染症下における ANCA 関連血管炎の診療実態を評価する国際共同観察研究である。日本では、当班領域横断分科会（木田/猪原、田村）を中心として、J-CANVAS 研究として各施設の倫理審査委員会での承認下で実施した。海外からのデータを入手し、現在、比較研究結果について論文作成中である。

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

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

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

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

5-5-4. 領域横断分科会 4) 新たな検査・薬剤

研究分担者：駒形嘉紀

杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科 教授

Working Group members:

黒川真奈絵 聖マリアンナ医科大学大学院 教授

田巻弘道 聖路加国際病院 医長

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

B. 方法： 新たな薬剤の開発・治験進行状況に関しては、毎年開催される Annual Vasculitis Investigators Meeting における世界各国の血管炎研究者からの治験状況報告、および clinicaltrials.gov からの情報を中心に収集した。新たな検査法の情報については、ACR meeting での発表および clinicaltrials.gov からの情報を中心に収集した。

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

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

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

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

東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

TEL : 03-3353-8112 (内線 34325) FAX : 03-5269-9154

E-mail : vas-mhlw.be@twmu.ac.jp