

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究

令和5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

田 村 直 人

令和6年(2024年)3月

# 目次

I.	令和5年度 構成員名簿	1
II.	総括研究報告書	5
	田村 直人 (順天堂大学 大学院医学研究科 教授)	
III.	分担研究報告	
1.	大型血管炎臨床分科会活動報告	21
	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)	
1-2.	高安動脈炎の臨床個人調査票の解析結果	29
	吉藤 元 (国立大学法人京都大学 大学院医学研究科 講師)	
1-3.	バージャー病の臨床個人調査票の解析結果	33
	渡部 芳子 (川崎医科大学 医学部 講師)	
1-4.	GCAの診断基準 (ACR2022) を用いてのTAKとGCAの後ろ向きコホート解析結果	36
	杉原 毅彦 (東邦大学 医学部 准教授)	
1-5.	TAKの後ろ向きコホート解析結果	42
	内田 治仁 (岡山大学 学術研究院医歯薬学域 教授)	
2.	中・小型血管炎臨床分科会活動報告	45
	土橋 浩章 (香川大学 医学部 准教授)	
2-2.	JPVAS前向きコホート研究	50
	樋口 智昭 (東京女子医科大学 医学部 寄附部門講師)	
2-3.	RemIRIT研究データベースの解析	54
	長坂 憲治 (東京医科歯科大学 医学部医学科 非常勤講師)	
2-4.	EGPAガイドラインの策定の準備	58
	佐田 憲映 (高知大学 医学部 特任教授)	
2-5.	PAN全国疫学調査	61
	南木 敏宏 (東邦大学 医学部 教授)	
2-6.	全国アバコパンレジストリ研究	66
	安倍 能之 (順天堂大学 大学院医学研究科 助教)	
3.	臨床病理分科会活動報告	68
	石津 明洋 (北海道大学 大学院保健科学研究院 教授)	
3-2.	上気道生検組織指標を用いたOMAAVの鑑別	77

	宮崎 龍彦 (岐阜大学 医学部附属病院 教授)	
4.	領域横断分科会報告	83
	藤井 隆夫 (和歌山県立医科大学 医学部 教授)	
5.	国際臨床研究分科会	
5-2.	国際臨床研究分科会報告	89
	駒形 嘉紀 (杏林大学 医学部 教授)	
5-3.	国際共同研究についての報告	93
	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)	
6.	小児血管炎研究体制活動総括	97
	高橋 啓 (東邦大学 医学部 教授)	
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	101
V.	プログラム・抄録	
	令和5年度 第1回班会議	
	令和5年度 第2回班会議	

## I. 令和5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

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	田村 直人	順天堂大学・大学院医学研究科	教授
研究分担者	藤井 隆夫	和歌山県立医科大学・医学部	教授
	河野 肇	帝京大学・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
	橋本 求	大阪公立大学・大学院医学研究科	教授
	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
	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
	倉田 厚	東京女子医科大学・医学部	教授
	中岡 良和	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・血管生理学部	部長
	石井 智徳	東北大学・東北大学病院	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	東邦大学・医学部	准教授
	新納 宏昭	国立大学法人九州大学・大学院医学研究院	教授
	吉藤 元	国立大学法人京都大学・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
	土橋 浩章	香川大学・医学部	准教授
	佐田 憲映	高知大学・医学部	特任教授
	坪井 直毅	藤田医科大学・医学部	教授
	長坂 憲治	東京医科歯科大学・医学部医学科	非常勤講師
	南木 敏宏	東邦大学・医学部	教授
	廣村 桂樹	国立大学法人群馬大学・大学院医学系研究科	教授
	古田 俊介	千葉大学・医学部附属病院	特任准教授
	原 章規	金沢大学・医薬保健研究域医学系	准教授
	佐伯 圭吾	公立大学法人奈良県立医科大学・医学部	教授
川崎 綾	筑波大学・医学医療系	助教	
樋口 智昭	東京女子医科大学・医学部	寄附部門講師	
安倍 能之	順天堂大学・大学院医学研究科	助教	

	坂東 政司	自治医科大学・医学部	教授
	駒形 嘉紀	杏林大学・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
研究協力者	赤澤 宏	東京大学医学部附属病院	講師
	秋山 光浩	慶應義塾大学医学部・内科学(リウマチ・膠原病)	助教
	天野 宏一	埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科	部長
	網谷 英介	東京大学大学院医学系研究科 重症心不全治療開発講座	特任准教授
	鮎澤 衛	神奈川工科大学健康医療科学部	教授
	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
	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
	石川 秀樹	京都府立医科大学・分子標的予防医学	特任教授
	石崎 淳	愛媛大学・第一内科(血液・免疫・感染症内科学)	特任講師
	石橋 知彦	国立循環器病研究センター・血管生理学部	上級研究員
	板橋 美津世	東京都健康長寿医療センター腎臓内科・透析科	部長
	一瀬 邦弘	島根大学医学部膠原病内科講座	教授
	伊藤 秀一	横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学	教授
	伊藤 吹夕	帝京大学 アジア国際感染症制御研究所	助教
	井上 永介	昭和大学・統括研究推進センター	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
	岩田 恭宜	金沢大学 腎臓・リウマチ膠原病内科学	教授
	岩橋 徹	東京医科大学 心臓血管外科	講師
	臼井 俊明	筑波大学医学医療系腎臓内科学	講師
	梅澤 夏佳	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科 膠原病・リウマチ内科学	助教
	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
	大西 康博	岡山大学・学術研究院医歯薬学域・慢性腎不全総合治療学	助教
	大原関 利章	東邦大学医療センター大橋病院・病理診断科	非常勤講師
	小川 法良	浜松医科大学 免疫リウマチ内科	病院准教授
	小川 弥生	NPO 法人北海道腎病理センター	副理事長
	鬼丸 満穂	九州大学大学院医学研究院 病理病態学分野	助教
	尾内 善広	千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学	教授
	加藤 将	北海道大学病院リウマチ・腎臓内科	講師

要 伸也	杏林大学・医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科	教授
亀田 智広	香川大学医学部血液・免疫・呼吸器内科	助教
川嶋 聡子	杏林大学・腎臓リウマチ・膠原病内科	助教
川添 麻衣	東邦大学大森病院膠原病科	講師
神田 祥一郎	東京大学・医学部小児科	講師
神田 隆	脳神経筋センターよしみず病院	院長
菅野 祐幸	信州大学・学術研究院医学系	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
岸部 幹	旭川医科大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	講師
岸本 暢将	杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科	准教授
木田 節	京都府立医科大学大学院医学研究科・免疫内科学	病院助教
倉沢 隆彦	埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科	講師
倉田 美恵	愛媛大学大学院医学系研究科 解析病理学	講師
黒川 真奈絵	聖マリアンナ医科大学大学院 疾患バイオマーカー・標的分子制御学	大学院教授
小池 春樹	佐賀大学医学部	教授
小寺 雅也	JCHO 中京病院	部長
小林 大介	新潟大学医歯学総合病院 腎・膠原病内科	助教
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
小林 正樹	公立昭和病院 脳神経内科（東京女子医大より出向）	副部長(医長)
齋藤 雅也	秋田大学医学部附属病院 臨床研究支援センター	助教
酒井 良子	明治薬科大学・公衆衛生・疫学研究室	准教授
坂本 晋	東邦大学医療センター大森病院	准教授
重松 邦広	国際医療福祉大学三田病院血管外科	教授
清水 優樹	名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学	助教
白井 剛志	東北大学病院・リウマチ膠原病内科	病院講師
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
田中 麻衣子	県立広島病院	部長
田巻 弘道	聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center	医長
辻本 康	おく内科・在宅クリニック	副院長
土屋 尚之	筑波大学・医学医療系	教授
遠山 直志	金沢大学附属病院	特任教授
中沢 大悟	北海道大学病院 リウマチ・腎臓内科	助教

永渕 裕子	聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科	特任准教授
中屋 来哉	岩手県立中央病院 腎臓・リウマチ科	科長
難波 大夫	名古屋市立大学大学院医学研究科	准教授
南郷 栄秀	社会福祉法人聖母会 聖母病院 総合診療科	部長
西端 友香	北海道大学大学院保健科学研究院	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
花見 健太郎	産業医科大学医学部第1内科学講座	講師
林 太智	医療法人 NT クエストリウマチ膠原病内科クリニック	理事長・院長
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)
日和 良介	京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科	助教
本田 学	島根大学 医学部	助教
益田 紗季子	北海道大学・大学院保健科学研究院	講師
松本 紘太郎	慶應義塾大学・医学部	助教
松本 佳則	岡山大学学術研究院医歯薬学域 腎・免疫・内分泌代謝内科学	研究准教授
三浦 健一郎	東京女子医科大学腎臓小児科	准教授
水野 正巳	岐阜大学・医学部附属病院 免疫内分泌内科	講師
宮前 多佳子	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学講座	准教授
宮脇 義重	岡山大学病院 新医療研究開発センター 臨床研究部	助教
武曾 恵理	公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院	客員研究員
矢嶋 宣幸	昭和大学・医学部内科学講座リウマチ・膠原病内科学部門	教授
山村 昌弘	岡山済生会総合病院	診療顧問
山本 伸也	京都大学腎臓内科	助教
吉田 尚弘	自治医科大学附属さいたま医療センター・耳鼻咽喉・頭頸部外科	教授
渡部 龍	大阪公立大学大学院医学研究科膠原病内科学	講師

## II. 総括研究報告書

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5年度 総括研究報告書

難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班

研究代表者：

田村 直人 順天堂大学・大学院医学研究科 教授

研究分担者：

藤井 隆夫 和歌山県立医科大学・医学部 教授

河野 肇 帝京大学・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

橋本 求 大阪公立大学・大学院医学研究科 教授

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

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

倉田 厚 東京女子医科大学・医学部 教授

中岡 良和 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・血管生理学部 部長

石井 智徳 東北大学・東北大学病院 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 東邦大学・医学部 准教授

新納 宏昭 国立大学法人九州大学・大学院医学研究院 教授

吉藤 元 国立大学法人京都大学・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

土橋 浩章 香川大学・医学部 准教授

佐田 憲映 高知大学・医学部 特任教授

坪井 直毅 藤田医科大学・医学部 教授

長坂 憲治 東京医科歯科大学・医学部医学科 非常勤講師

南木 敏宏 東邦大学・医学部 教授

廣村 桂樹 国立大学法人群馬大学・大学院医学系研究科 教授

古田 俊介 千葉大学・医学部附属病院 特任准教授

原 章規 金沢大学・医薬保健研究域医学系 准教授

佐伯 圭吾 公立大学法人奈良県立医科大学・医学部 教授

川崎 綾	筑波大学・医学医療系 助教
樋口 智昭	東京女子医科大学・医学部 特任講師
安倍 能之	順天堂大学・大学院医学研究科 助教
坂東 政司	自治医科大学・医学部 教授
駒形 嘉紀	杏林大学・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

研究要旨 【目的】難治性血管炎の診療、研究開発における中心的組織として、指定難病および小児慢性疾患の難治性血管炎疾患を対象とし、難病・小児慢性特定疾病対策の推進を図り、難治性血管炎疾患の医療水準や患者のQOL向上に貢献する。全体の主要な目的である、1)血管炎に関する啓蒙・知識の普及、2)診療ガイドライン(CPG)改訂、3)血管炎診療、CPG、診断基準、重症度分類の検証、研究、4)AMED申請研究課題の連携推進、5)国際的活動の推進、等を行う。【方法】研究班全体としてJPVAS血管炎前向きコホート研究を推進するとともに、5つの各分科会を設置し、各分科会で分科会長を中心に研究課題の継続、初年度の新規研究を検討、実施した。【結果】領域横断分科会では、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の診療実態に関するアンケート調査を行った。大型血管炎診療実態アンケート解析結果を論文化した。患者会と連携し研究班ホームページを改訂した。日本脈管学会、日本サルコイドーシス/肉芽腫症学会でそれぞれ合同シンポジウムを行い、血管炎診療の最新知識を共有した。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を継続し、11件について報告した。血管炎病理診断に有用な染色法等の開発と普及・均てん化のために「血管炎病理診断のために有用な染色プロトコル集」作成することとし、目次と分担執筆者を決定した。大型血管炎臨床分科会では、大型血管炎診療ガイドライン改訂の体制整備を行い、若手研究者を募りステマティックレビューを開始した。後ろ向きコホート研究を用いた巨細胞性動脈炎の診断基準案の検討を開始した。後ろ向きコホート研究311例の解析結果を用いて、2022ACR/EULAR分類基準の巨細胞性動脈炎分類能に関する論文、高安動脈炎の治療経過に関する論文を投稿した。前向き研究191例の臨床像に関する論文を準備中である。バージャー病、高安動脈炎の個人調査票解析結果をそれぞれ論文化した。AMED研究班と連携し高安動脈炎合併症バイオマーカーに関する多施設研究を開始した。手術症例登録研究の解析、MDVデータを用いた疫学研究、小児高安動脈炎におけるトシリズマブ適応の検討などを実施した。中・小型血管炎臨床分科会では、2022ACR/EULAR分類基準の日本人患者の分類能を論文化した。JPVAS前向きコホート(RADDER-J)の中間解析を計画した。ANCA関連血管炎に伴う間質性肺疾患の診療実態、診断、治療、予後の収集項目と解析法について検討した。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症ガイドライン改訂を準備した。結節性多発動脈炎の全国疫学調査の解析を行った。C5a受容体阻害薬投与患者のレジストリを新たに構築し、安全性、有効性の前向き研究を開始した。国際臨床研究分科会では、アジア環太平洋リウマチ学会(APLAR)と共同で高安動脈炎国際シンポジウムを開催した。VCRC Investigators Meetingに参加して意見交換を行い、患者妊娠登録研究VPREG、AAV-PRO Japanese translation project、AAV during COVID-19 pandemic 観察研究継など国際共同研究を促進した。患者会の国際活動の支援を行った。International Vasculitis Workshopの準備に協力した。【考案】これらの研究を発展させ、さらなる成果を得ることにより、難治性血管炎の医療水準や患者のQOL向上に貢献が可能であると考えられる。

## A. 研究目的

難治性血管炎の診療、研究開発における中心的組織として、高安動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、巨細胞性動脈炎、悪性関節リウマチ、バージャー病（指定難病）および川崎病性冠動脈瘤、急速進行性糸球体腎炎（MPA/GPA に伴うものに限る）（小児慢性特定疾患）を対象とし、難病・

小児慢性特定疾病対策の推進を図り、1)血管炎に関する啓蒙・知識の普及、2)血管炎診療ガイドライン（CPG）作成・改訂、3)CPG、診断基準、重症度分類に関する検討・研究、4)AMED 申請研究課題の連携推進、5)国際的活動の推進、などを主要な活動として、難治性血管炎疾患の医療水準や患者の QOL 向上に貢献することを目標とする。

## B. 研究方法

具体的な目標として、1)大型血管炎診療ガイドライン改訂、2)診断・分類基準の検証、3)診療実態調査実施（エビデンスプラクティスギャップ評価）、4)関連学会および患者会との連携推進による疾患啓蒙、治療法の普及・啓発、5)AMED「高安動脈炎における血管合併症バイオマーカーの開発研究」のバイオマーカー探索研究の共同推進、(6)国際臨床研究、国際活動の活性化、7)血管炎レジストリ研究の推進、8)血管炎病理診断に有用な染色法の提案と均てん化、8)小児血管炎の診療課題の検討、等を具体的な目標として以下のことを行った。

研究班全体では、難治性血管炎の診療実態、診断、病態、治療と予後を検討するため、JPVAS 血管炎前向きコホート研究 (RADDAR-J [22]) を継続、登録を推進した。本研究班は、領域横断分科会 (分科会長:藤井隆夫)、臨床病理分科会 (石津弘明)、大型血管炎臨床分科会 (中岡良和)、中・小型血管炎臨床分科会 (土橋浩章)、国際臨床研究分科会 (駒形嘉紀) の5つの分科会と小児血管炎研究体制 (リーダー:高橋 啓) で構成されている。

各分科会における活動について、領域横断分科会では、市民公開講座、関連学会や患者会との連携強化、共同企画開催に努め、今年度は血管炎診療のエビデンスプラクティスギャップを検討するため、EGPA 診療実態アンケート立案と調査実施を行った。また、ホームページの刷新と有効利用の検討を行った。国際臨床研究分科会では、血管炎シンポジウムを開催、国際会議に参加し、国際交流、情報収集、国際共同研究を積極的に行った。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の継続、血管炎病理診断のために有用な染色法の開発と普及・均てん化のための染色法プロトコル作成を開始した。大型血管炎臨床分科会では、診療ガイドライン改訂の関連学会調整と作成委員会体制確立・CQ 決定を行い、AMED バイオマーカー探索研究の実施体制確立と検体収集開始、レジストリ研究継続・解析、指定難病診断基準・重症度分類改訂準備、心臓血管手術症例登録研究の解析、保険データベース解析等を行った。中・小型血管炎臨床分科会では、2022 改訂 ACR/EULAR 分類基準の日本人患者での分類能に関する検証、JPVAS 前向きコホート研究の中間解析準備、ANCA 関連血管炎患者における間質性肺炎の診療実態・診断・治療・予後等に関する検討 (AAV-ILD 研究) 準備、RemIRIT 研究データベース解析継続、C5a 受容体阻害薬の使用実態調査のためのレジストリ準備、ANCA 関連血管炎の新規バイオマーカー検索、MPA/GPA に対するトシリズマブの有効性、安全性、薬物動態に関する医師主導治験 (AAV-TCZ 試験) への協力を行った。

(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

領域横断分科会では、研究班ホームページ上からアクセスする市民公開講座の神経病変に関する新たな配信動画を準備した。患者会 (膠サポ) と連携し、患者会のホームページに市民公開講座教育動画にア

クセスできるようにした。第 43 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会（2023 年 10 月 7 日）にて「ANCA 関連血管炎の病態と治療の Up-to-Date」、第 64 回日本脈管学会総会（2023 年 10 月 27 日）にて「高安動脈炎の病態・診断・治療の最新情報を識る」をテーマに血管炎診療に関する合同シンポジウムを行った。診療のエビデンス-プラクティスギャップを検討するため、好酸球性多発血管炎診療に関する医師アンケート調査を実施した。大型血管炎診療のエビデンス-プラクティスギャップについて論文文化を行った。

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を継続し、今年度 12 件のコンサルテーションがあり、うち 11 件について報告を行った。また、血管炎病理診断に有用な染色法等の開発と普及・均てん化のために「血管炎病理診断のために有用な染色プロトコル集」を作成することとし、目次と分担執筆者を決定した。

大型血管炎臨床分科会では、日本循環器学会のガイドラインとして、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、バージャー病についての大型血管炎診療ガイドライン改訂を行うことを決定し、学会との調整、作成委員会設立、CQ 決定を行い、若手研究者を募りコクランジャパンによる勉強会を行ってシステムティック・レビューを開始した。後ろ向きコホート研究 311 例のデータを用いた巨細胞性動脈炎の新診断基準案の検討を開始した。後ろ向きコホート研究については 2022ACR/EULAR の巨細胞性動脈炎の高安動脈炎との分類能に関する論文、高安動脈炎の治療経過に関する論文をそれぞれ投稿した。前向きコホート研究 191 例の臨床像に関する論文を準備中である。バージャー病、高安動脈炎の 2013 年度個人調査票解析結果をそれぞれ論文文化した。難治性疾患実用化研究事業（エビデンス創出）「高安動脈炎における血管合併症バイオマーカーの開発に向けたエビデンス創出研究」（研究代表者・中岡良和）AMED 研究班と連携し、大型血管炎合併症バイオマーカーに関する研究の参加施設を研究班内で募り、倫理申請を終了した。心

臓血管手術症例登録研究のデータ入力を行った。MDV データを用いた疫学研究では高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の患者背景、治療薬、入院割合などを解析した。小児高安動脈炎におけるトシリズマブの適応に関する検討を開始した。

中・小型血管炎臨床分科会では、2022ACR/EULAR 分類基準の日本人 ANCA 関連血管炎患者の分類能について解析し論文文化した。JPVAS 前向きコホート（RADDER-J）の中間解析について、解析項目や方法に関して討議され、診療ガイドラインの CQ 等について解析などが検討されている。ANCA 関連血管炎に伴う間質性肺疾患（AAV-ILD 研究）について、診療実態、診断、治療、予後のデータ収集と解析方法が検討された。また、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症診療ガイドライン改訂についてスコーピングサーチが実施され、改訂準備が開始された。結節性多発動脈炎の全国疫学調査の解析を実施した。C5a 受容体阻害薬のレジストリを新たに構築し、安全性、有効性の前向き研究を開始した。臨床調査個人票および RemIRIT 研究データベースの 2 年のデータ解析を継続、EGPA は神経障害に関する研究も検討することとなった。ANCA 関連血管炎の新規バイオマーカーの候補タンパクについて研究班での検証を行うことが検討された。AAV-TCZ 試験の協力を行った。

国際臨床分科会では、4 月 22 日にアジア環太平洋リウマチ学会（APLAR）と共同で高安動脈炎国際シンポジウムを開催した。10 月 11 日に VCRC Investigators Meeting（サンディエゴ）に参加して最近の情報を共有し、患者妊娠登録研究 VPREG、AAV-PRO Japanese translation project、AAV during COVID-19 pandemic 観察研究継など国際共同研究を促進した。VPREG では患者参加により患者用妊娠ハンドアウトを作成した。また VCRC Investigators Meeting および米国リウマチ学会では患者の発表および患者会活動を支援した。International Vasculitis Workshop（バルセロナ）の International committee member に複数の班員が指名され、準備を行った。

(以上、詳細については各分科会報告を参照)

#### D. 考案

コホート研究などこれまでの研究の継続に加え、新規の研究協力者を複数名追加し、新診断基準案の検討、血管炎ガイドライン改訂、新規レジストリ、バイオマーカーに関するAMED研究班との連携等、新たな研究を計画、実施し、順調に進めることができている。今後は研究分担者についても神経専門医を含めて追加する予定である。大型血管炎ガイドライン改訂については、本研究班の2,3年目までに発刊の予定である。学会や患者会との連携による血管炎の啓発、知識の普及についても成果があった。今後は市民公開講座を教育動画配信に加えてオンラインでも行っていく。また、国際活動についてはCOVID-19の影響により低迷していたが、新たに国際臨床研究分科会を設置したこともあり活動が活性化し、意見交換や新たな情報収集の機会が多かった。

#### E. 結論

今後も研究を発展させて、さらなる成果を得ることにより、難治性血管炎の医療水準や患者のQOL向上に貢献が可能であると考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

- ・論文発表
- 1. 田村直人. ANCA関連血管炎の病態と治療のUp-to-Date ANCA関連血管炎のoverview. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌. 2023 43:50.
- 2. 田村直人. 【膠原病の診断と治療のベストプラクティス】血管炎の診断と治療. Medical Practice. 2023 41: 238-242
- 3. Miyawaki Y, Fujii T, Anan K, Kodera M,

- Kikuchi M, Sada KE, Nagasaka K, Bando M, Sugiyama H, Kaname S, Harigai M, and 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. 2023 33(5): 990-997.
- 4. 岩田 慈、藤井 隆夫. 血管炎(皮膚症状以外). 炎症と免疫. 2023 31(2): 159-162
- 5. Takafumi Tomizuka , Hirotohi Kikuchi , Mai Okubo , Kurumi Asako , Satoshi Miyata , Hajime Kono. Natural history of Behçet's disease focusing on remission of oral ulcers. Modern Rheumatology. 2023 33:566
- 6. Daisuke Tsukui , Yoshitaka Kimura , Hajime Kono. GM-CSF receptor/SYK/JNK/FOXO1/CD11c signaling promotes atherosclerosis. iScience. 2023 26:107293
- 7. Masataka Kuwana, Izumi Kawachi, Yohei Kirino, Yoshiaki Ishigatsubo, Mitsuhiro Takeno. Effect of Infliximab on Chronic Progressive Behçet's Disease: Influence of the Timing of Introduction on the Patient Outcome. Internal medicine. 2023 1969:481
- 8. 中島 壘, 冨塚崇史, 大久保麻衣, 浅子来美, 菊地弘敏, 河野肇, 飯島孝四郎, 多田弥生, 羽賀敏博, 笹島ゆう子. 発熱と結節性紅斑で発症し, PET-CT で上腕骨・関節・皮下に炎症所見を認めた一例. 関東リウマチ. 2023 55:113
- 9. Manabe A, Kadoba K, Hiwa R, Kotani T, Shoji M, Shirakashi M, Tsuji H, Kitagori K, Akizuki S, Nakashima R, Yoshifuji H, Yamamoto W, Okazaki A, Matsuda S, Gon T, Watanabe R, Hashimoto M, Morinobu A. Risk factors for serious infections and

- infection-related mortality in patients with microscopic polyangiitis: Multicentre REVEAL cohort study. *Mod Rheumatol.* 2024 In press.
10. Iwasaki T, Watanabe R, Zhang H, Hashimoto M, Morinobu A, Matsuda F. Identification of the VLDLR locus associated with giant cell arteritis and the possible causal role of low-density lipoprotein cholesterol in its pathogenesis. *Rheumatology* 2024 In press
  11. Kotani T, Matsuda S, Okazaki A, Nishioka D, Watanabe R, Gon T, Manabe A, Shoji M, Kadoba K, Hiwa R, Yamamoto W, Hashimoto M, Takeuchi T. Risk prediction model for mortality in microscopic polyangiitis: multicentre REVEAL cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2023 25:223
  12. Watanabe R, Hashimoto M. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Latest Findings and Updated Treatment Recommendations. *J Clin Med.* 2023 12:5996
  13. Matsuda S, Kotani T, Okazaki A, Nishioka D, Watanabe R, Gon T, Manabe A, Shoji M, Kadoba K, Hiwa R, Yamamoto W, Hashimoto M, Takeuchi T. Prediction model for respiratory-related mortality in microscopic polyangiitis with interstitial lung disease: multicenter REVEAL cohort study. *Rheumatology.* 2023 In press
  14. Shiratori-Aso S, Nakazawa D, Kudo T, Kanda M, Ueda Y, Watanabe-Kusunoki K, Nishio S, Iwasaki S, Tsuji T, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A, Atsumi T. CD47 blockade ameliorates autoimmune vasculitis via efferocytosis of neutrophil extracellular traps. *JCI Insight.* 2023 8(15): e167486
  15. 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. Inhibition of Toll-like receptor 4 and Interleukin-1 receptor prevent SARS-CoV-2 mediated kidney injury. *Cell Death Discov.* 2023 9(1):293
  16. Sato M, Nishibata Y, Masuda S, Nagamori T, Ishibazawa E, Yoshida Y, Takahashi H, Ishizu A, Takahashi S. Demonstration of equivocal anti-glomerular basement membrane antibody positivity as a non-specific reaction through multiple immunologic assays in a case of pediatric asymptomatic hematuria. *Clin Biochem.* 2023 120:110650
  17. Nakade I, Tamura Y, Hashimoto F, Ariza Y, Hotta S, Fujigaya H, Arai S, Taniguchi M, Ogawa H, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A. Bruton's tyrosine kinase is a possible therapeutic target in microscopic polyangiitis. *Arthritis Res Ther.* 2023 25:215
  18. Mikami-Saitoh Y, Kyoyama H, Hirata Y, Kikuchi S, Sakai K, Mikami S, Moriyama G, Koyama N, Higashi M, Ishizu A, Uematsu K. Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-negative Granulomatosis with Polyangiitis Manifesting Pulmonary Nodules and Genital Lesion. *Respir Med Case Rep.* 2023 46: 101951
  19. Kawakami T, Ikeda T, Yokoyama K,

- Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. The presence of neutrophil extracellular traps in different forms of pyoderma gangrenosum. *J Cutan Immunol Allergy*. 2023 6: 241-244
20. Ogawa H, Yokota S, Hosoi Y, Shindo A, Ogawa N, Yamamura R, Shimizu T, Nakade I, Arai S, Taniguchi M, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Iwasaki N, Ishizu A. Methylprednisolone pulse enhanced neutrophil extracellular trap formation in mice with imiquimod-induced lupus-like disease, resulting in ischaemia of the femoral head cartilage. *Lupus Sci Med*. 2023 10: e001042
21. Makiyama A, Abe Y, Furusawa H, Kogami M, Ando T, Tada K, Onimaru M, Ishizu A, Yamaji K, Tamura N. Polyarteritis nodosa diagnosed in a young male after COVID-19 vaccine: A case report. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2023 8(1): 125-132
22. 川上民裕, 有村義宏, 池田高治, 石黒直子, 石津明洋, 伊藤吹夕, 猪原登志子, 沖山奈緒子, 小野さち子, 要 伸也, 岸部麻里, 小寺雅也, 渋谷倫太郎, 菅原弘二, 鈴木和男, 清島真理子, 田中麻衣子, 辻本 康, 長谷川 稔, 張田 豊, 古川福実, 宮脇義亜, 山口由衣, 吉崎 歩. 皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン2023—IgA血管炎, クリオグロブリン血症性血管炎, 結節性多発動脈炎, リベド様血管症の治療の手引き 2023. *日本皮膚科学会雑誌*. 2023 133(9): 2079-2134
23. 魚住 諒, 石津明洋. 自己免疫疾患における NETosis. *リウマチ科*. 2023 69(4): 492-498
24. 麻生里佳, 中沢大悟, 石津明洋. NETosis と ANCA 関連血管炎. *腎と透析*. 2023 94(6): 930-933
25. 石津明洋. AAV の病態と好中球. *アレルギーの臨床*. 2023 43(10): 845-848
26. Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Tomizawa H, Ueki S. Presence of eosinophil extracellular trap cell death in the affected skin of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Dermatol*. 2023 50(4): 551-555
27. Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Nishibata Y, Masuda S, 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*. 2023 50(5): e151-e152
28. Yamamoto T, Yamasaki K, Yamanaka K, Komine M, Kawakami T, Yamamoto O, Kanekura T, Higuchi T, Takahashi T, Matsushima Y, Kikuchi N; Japanese Dermatological Association Pyoderma Gangrenosum Treatment Guidelines Drafting Committee. Clinical guidance of pyoderma gangrenosum 2022. *J Dermatol*. 2023 50(9): e253-e275
29. Ikeda T, Komatsu T, Yokoyama K, Kawakami T. Earlier continuous administration of mepolizumab for EGPA based on cutaneous findings. *J Cutan Immunol Allergy*. 2023 6: 132-133
30. Yokouchi Y, Asakawa N, Oharaseki T, Takahashi K. Thirty-year overview of Japanese autopsy cases of Takayasu arteritis -Results of analysis of Japanese

- autopsy reports. *Mod Rheumatol*. 2023 Dec 29;road117: doi: 10.1093/mr/road117.
31. 横内幸, 浅川奈々絵, 高橋啓. 川崎病に伴う冠動脈瘤の病理. *日本臨床*. 2023 81: 71-75
32. 高橋啓. 大動脈のIAAAと高安動脈炎癒痕期. *病理と臨床*. 2023 41(8): 1181-1185
33. 高橋啓. 日本人の名前がついた疾患 —川崎病—. *病理と臨床*. 2023 41(11): 884-886
34. 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. *Modern Rheumatology*. 2023 33(1):1-11
35. 小林 一博, 酒々井 夏子, 岩田 浩明, 宮崎 龍彦. VEXAS 症候群の一例. *脈管学*. 2023 63(1):16-17
36. Kurata A, Harada Y, Fujita K, Ohno SI, Takanashi M, Yoshizawa S, Nagashima Y, Nagao T, Yamaguchi J, Kuroda M. Smooth muscle differentiation of coronary intima in autopsy tissues after sirolimus-eluting stent implantation. *Cardiovasc Pathol*. 2023 66:107554
37. Serizawa M, Serizawa K, Masui K, Toguchi M, Murakami K, Yamamoto T, Nagashima Y, Takagi T, Kurata A. Metabolic and Epigenetic Reprogramming in a Case of Nuclear Protein in Testis (NUT) Carcinoma of the Retroperitoneum. *Cureus*. 2024 16:e52814
38. Harachi M, Masui K, Shimizu E, Murakami K, Onizuka H, Muragaki Y, Kawamata T, Nakayama H, Miyata M, Komori T, Cavenee WK, Mischel PS, Kurata A, Shibata N. DNA hypomethylator phenotype reprograms glutamatergic network in receptor tyrosine kinase gene-mutated glioblastoma. *Acta Neuropathol Commun*. 2024 12:40
39. 中岡良和. 肺動脈性肺高血圧症の病態解明と新規治療の展望. *医学のあゆみ*. 2023 284 巻5号:408-414
40. 岡澤慎, 中岡良和. 炎症による肺動脈性肺高血圧症の病態形成機構. *臨床免疫・アレルギー科*. 2023 80 巻4号: 502-508
41. Ishibashi T, Inagaki K, Okazawa M, Yamagishi A, Ohta-Ogo K, Asano R, Masaki T, Kotani Y, Ding X, Chikaishi-Kirino T, Maedera N, Shirai M, Hatakeyama K, Kubota Y, Kishimoto T, Nakaoka Y. IL-6/gp130 signaling in CD4+ T cells drives the pathogenesis of pulmonary hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A*. in press
42. Arita Y, Ishibashi T, Nakaoka Y. Current Immunosuppressive Treatment for Takayasu Arteritis. *Circulation Journal*. 2023 Online doi: 10.1253/circj.CJ-23-0780.
43. Harigai M, Miyamae T, Hashimoto H, Umetsu K, Yamashita K, Nakaoka Y. A multicentre, large-scale, observational study of tocilizumab in patients with giant cell arteritis in Japan. *Mod Rheumatol*. 2023 Online doi: 10.1093/mr/road074.
44. Ishii K, Shirai T, Kakuta Y, Machiyama T, Sato H, Ishii T, Harigae H, Fujii H. Development of severe colitis in Takayasu arteritis treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol*. 2022 41(6):1911-1918.
45. Ito N, Shirai T, Toyohara T, Hashimoto H, Sato H, Fujii H, Ishii T, Harigae H.

- "Coexistence of IgA nephropathy and renal artery stenosis in Takayasu arteritis: case report and literature review". *Rheumatol Int.* 2023 43(2): 391-398
46. Shirai T, Sato H, Ishii T, Fujii H. Dysbiosis in Takayasu arteritis complicated with infectious endocarditis following tocilizumab administration. *Scand J Rheumatol.* 2023 52(2): 224-226
47. Abe Y, Fujii T, Miyawaki Y, Sugihara T, Uchida HA, Maejima Y, Watanabe Y, Hashimoto T, Miyamae T, Nakaoka Y, Harigai M, Tamura N. The real-world clinical decisions of physicians in the management of Takayasu arteritis and giant cell arteritis in Japan: A cross-sectional web-questionnaire survey. *Mod Rheumatol.* 2024 Apr 8:roae034:Epub ahead of print
48. Sugihara T, Yoshifuji H, Uchida HA, Maejima Y, Watanabe Y, Tanemoto K, Umezawa N, Manabe Y, Ishizaki J, Shirai T, Nagafuchi H, Hasegawa H, Niuro H, Ishii T, Nakaoka Y, Harigai M. Establishing clinical remission criteria for giant cell 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.* 2024 34:568-575
49. 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. Chemoprophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in Japanese patients with ANCA-associated vasculitis: An observational study. *Mod Rheumatol.* 2023 33:1137-1144
50. Yamada H, Haraguchi A, Tsuru T, Kondo M, Sagawa F, Niuro H, Nakashima Y. Low avidity observed for anti-citrullinated peptide antibody is not a general phenomenon for autoantibodies. Low avidity observed for anti-citrullinated peptide antibody is not a general phenomenon for autoantibodies. 2023 82(12):1637-1638
51. Kashiwado Y, Kimoto Y, Ohshima S, Sawabe T, Irino K, Nakano S, Hiura J, Yonekawa A, Wang Q, Doi G, Ayano M, Mitoma H, Ono N, Arinobu Y, Niuro H, Hotta T, Kang D, Shimono N, Akashi K, Takeuchi T, Horiuchi T. Immunosuppressive therapy and humoral response to third mRNA COVID-19 vaccination with a six-month interval in rheumatic disease patients. *Rheumatology (Oxford).* 2024 63 (3) : 725-733
52. Sagawa F, Yamada H, Ayano M, Kimoto Y, Mitoma H, Ono N, Arinobu Y, Kondo M, Nakashima Y, Akashi K, Horiuchi T, Niuro H. Determination of the factors associated with antigen-specific CD4+ T-cell response to BNT162b2 in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2024 10(1):e003693
53. Ono N, Kai T, Takeyama Y, Inoue Y, Ueda N, Nagano S, Ohta S, Inoue H, Sawabe T, Chifu Y, Yoshizawa S, Oryoji K, Kimoto Y, Miyake K, Ayano M, Mitoma H, Arinobu Y, Miyamura T, Horiuchi T, Akashi K, Tada Y, Niuro H. Recent advances in the treatment strategy for AAV improved outcomes with

- intensive GC tapering. *Int J Rheum Dis.* 2024 27(1): e15009
54. Yoshifuji H, Nakaoka Y, Uchida HA, Sugihara T, Watanabe Y, Funakoshi S, Isobe M, Harigai M. Organ Damage and Quality of Life in Takayasu Arteritis - Evidence From a National Registry Analysis. *Circ J.* 2013 Online ahead of print. doi: 10.1253/circj.CJ-23-0656
  55. Watanabe, Y. Shimizu, Y. Hashimoto, T. Iwahashi, T. Shigematsu, K. Nakaoka, Y. Harigai, M. Demographic Traits, Clinical Status, and Comorbidities of Patients With Thromboangiitis Obliterans in Japan. *Circ J.* 2024 Vol. 88 Issue 3:319-328
  56. Yoshifuji, H. Nakaoka, Y. Uchida, H. A. Sugihara, T. Watanabe, Y. Funakoshi, S. Isobe, M. Harigai, M. Organ Damage and Quality of Life in Takayasu Arteritis: Evidence from a National Registry Analysis. *Circ J.* 2024 Vol. 88 Issue 3:285-294
  57. Umezawa N, Mizoguchi F, Maejima Y, Kimura N, Hasegawa H, Hosoya T, Fujimoto M, Kohsaka H, Naka T, Yasuda S. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein as a potential biomarker for large vessel vasculitides. *Front Med.* 2023 10:1153883
  58. Sugihara T, Yoshifuji H, Uchida HA, Maejima Y, Watanabe Y, Tanemoto K, Umezawa N, Manabe Y, Ishizaki J, Shirai T, Nagafuchi H, Hasegawa H, Niino H, Ishii T, Nakaoka Y, Harigai M. Establishing clinical remission criteria for giant cell 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.* 2023 [Online Published]
  59. 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.* 2023 33(6):1145-1153
  60. Takashi Norikane, Yuka Yamamoto, Yasukage Takami, Mitsumasa Muraio, Yuri Manabe, Masashi Imajo, Akihiro Oishi, Yukito Maeda, Hiroaki Dobashi, Yoshihiro Nishiyama. Feasibility of whole-body 2-deoxy-2-[18F]fluoro-d-glucose positron emission tomography angiography using continuous bed motion in patients with vascular disease: a pilot study. *Ann Nucl Med.* 2023 37 (7) : 381-389
  61. Mayumi Takahashi-Kobayashi, Ken-Ei Sada, Soko Kawashima, Yoshia Miyawaki, Daigo Nakazawa, Kengo Furuichi, Hirokazu Okada, Ichiei Narita, Joichi Usui. Survey of Japanese nephrologists' use of clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol.* 2023 Online ahead of print.
  62. Ken-Ei Sada, Takeo Suzuki, Sandra Joksaitė, Shinyoung Ju, John Logie, George Mu, Jeremiah Hwee, Hideaki Kunishige,

- Takeo Ishii, Amit Adlak, Harini Vadlamudi, Rafael Alfonso-Cristancho. Trends in prevalence, treatment use, and disease burden in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Japan: real-world database analysis. *Modern rheumatology*. 2023 Online ahead of print.
63. Ken-Ei Sada, Kenji Nagasaka, Shinya Kaname, Tomoaki Higuchi, Shunsuke Furuta, Toshihiro Nanki, Naotake Tsuboi, Koichi Amano, Hiroaki Dobashi, Keiju Hiromura, Masashi Bando, Takashi Wada, Yoshihiro Arimura, Hirofumi Makino, Masayoshi Harigai. Evaluation of Ministry of Health, Labour and Welfare diagnostic criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis compared to ACR/EULAR 2022 classification criteria. *Mod Rheumatol*. 2023 Online ahead of print.
64. Akinori Hara, Ken-Ei Sada, Takashi Wada, Koichi Amano, Hiroaki Dobashi, Tatsuya Atsumi, Takahiko Sugihara, Kouichi Hirayama, Shogo Banno, Yohko Murakawa, Midori Hasegawa, Kunihiro Yamagata, Yoshihiro Arimura, Hirofumi Makino, Masayoshi Harigai. Predictors of damage accrual in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A nationwide prospective study. *Modern rheumatology*. 2024 34(2):382-390
65. Aya Kawasaki, Ken-Ei Sada, Premita Ari Kusumawati, Fumio Hirano, Shigeto Kobayashi, Kenji Nagasaka, Takahiko Sugihara, Nobuyuki Ono, Takashi Fujimoto, Makio Kusaoi, Naoto Tamura, Yasuyoshi Kusanagi, Kenji Itoh, Takayuki Sumida, Kunihiro Yamagata, Hiroshi Hashimoto, Hirofumi Makino, Yoshihiro Arimura, Masayoshi Harigai, Naoyuki Tsuchiya. Association of HLA-class II alleles with risk of relapse in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis in the Japanese population. *Frontiers in immunology*. 2023 14:1119064-1119064
66. Menjo H, Hasegawa M, Fujigaki H, Ishihara T, Minatoguchi S, Koide S, Hayashi H, Saito. Comparison of the Serial Humoral Immune Response according to the Immunosuppressive Treatment after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination. *Intern Med*. 2023 62(23):3445-3454
67. Sada KE, Nagasaka K, Kaname S, Nango E, Kishibe K, Dobashi H, Hiromura K, Kawakami T, Bando M, Wada T, Amano K, Murakawa Y, Harigai M. Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: The 2023 update. *Mod Rheumatol*. 2023 Online ahead of print.
68. Sada KE, Nagasaka K, Kaname S, Higuchi T, Furuta S, Nanki T, Tsuboi N, Amano K, Dobashi H, Hiromura K, Bando M, Wada T, Arimura Y, Makino H, Harigai M. Evaluation of Ministry of Health, Labour and Welfare diagnostic criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis

- compared to ACR/EULAR 2022 classification criteria. *Mod Rheumatol.* 2023 Online ahead of print.
69. 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 14: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1119064>
70. 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 antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Effectiveness and safety in the first 6 months. *Mod Rheumatol.* 2023 33:1117
71. Miyawaki Y, Fujii T, Anan K, Koderia 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.* 2023 33:990
72. 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.* 2023 33:982
73. 長坂憲治. ANCA 関連血管炎の疾患活動性評価指標. *リウマチ科.* 2023 70:168
74. Mai Kawazoe, Toshihiro Nanki, Keigo Saeki, Hideki Ishikawa, Yoshikazu Nakamura, Soko Kawashima, Shuichi Ito, Masanari Koderia, Naoko Konda, Shinya Kaname, Masayoshi Harigai. Nationwide epidemiological survey of polyarteritis nodosa in Japan in 2020. *Modern Rheumatology.* in press
75. 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 34:144-150
76. Sada KE, Nagasaka K, Kaname S, Higuchi T, Furuta S, Nanki T, Tsuboi N, Amano K, Dobashi H, Hiromura K, Bando M, Wada T, Arimura Y, Makino H, Harigai M. Evaluation

- of Ministry of Health, Labour and Welfare diagnostic criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis compared to ACR/EULAR 2022 classification criteria. *Mod Rheumatol.* 2024 34:551-558
77. Sada KE, Nagasaka K, Kaname S, Nango E, Kishibe K, Dobashi H, Hiromura K, Kawakami T, Bando M, Wada T, Amano K, Murakawa Y, Harigai M. Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: The 2023 update - secondary publication. *Mod Rheumatol.* 2024 34:559-567
78. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, Hiraguri M, Sugiyama T, Amano K, Umibe T, Kono H, Kurasawa K, Kita Y, Matsumura R, Kaneko Y, Ninagawa K, Hiromura K, Kagami SI, Inaba Y, Hanaoka H, Ikeda K, Nakajima H. Reduced-dose versus high-dose glucocorticoids added to rituximab on remission induction in ANCA-associated vasculitis: predefined 2-year follow-up study. *Ann Rheum Dis.* 2024 83:96-102
79. Hara A, Sada KE, Wada T, Amano K, Dobashi H, Atsumi T, Sugihara T, Hirayama K, Banno S, Murakawa Y, Hasegawa M, Yamagata K, Arimura Y, Makino H, Harigai M. Predictors of damage accrual in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A nationwide prospective study. *Mod Rheumatol.* 2024 34(2):382-390
80. 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 34:167-174
81. Kawazoe M, Nanki T, Saeki K, Ishikawa H, Nakamura Y, Kawashima S, Ito S, Kodera M, Konda N, Kaname S, Harigai M. Nationwide epidemiological survey of polyarteritis nodosa in Japan in 2020. *Mod Rheumatol.* Epub ahead of print
82. 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 34:144-150
83. 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.* 2023 5:982-989
84. Fujisaki M, Higuchi T, Konda N, Hirahara S, Watanabe K, Yamada R, Motoyama R, Yamaguchi R, Katsumata Y, Kawaguchi Y, Harigai M. Development of microscopic

- polyangiitis following idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: A case report. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2023 8:141-144
85. Kuwana M, Bando M, Kawahito Y, Sato S, Suda T, Kondoh Y; CTD-ILD Delphi Collaborators. Identification and management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: evidence-based Japanese consensus statements. *Expert review of respiratory medicine.* 2023 17(1): 71-80
86. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Al-Jayyousi R, Andrews J, Bruchfeld A, Camilleri B, Carette S, Cheung CK, Derebail V, Doulton T, Ferraro A, Forbess L, Fujimoto S, Furuta S, Gewurz-Singer O, Harper L, Ito-Ihara T, Khalidi N, Klocke R, Koenig C, Komagata Y, Langford C, Lanyon P, Luqmani R, McAlear C, Moreland LW, Mynard K, Nachman P, Pagnoux C, Peh CA, Pusey C, Ranganathan D, Rhee RL, Spiera R, Sreih AG, Tesar V, Walters G, Wroe C, Jayne D, Merkel PA; RITAZAREM co-investigators. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2023 82:937-944
87. 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.* 2023 33:1117-1124
88. 駒形嘉紀. SLE と AAV の新展開 各論—新規薬剤を中心に メボリズマブ. 腎と透析. 2023 94:982-987
89. 駒形嘉紀. ANCA 関連血管炎と補体代替経路. 別冊 Bio Clinica 慢性炎症と疾患. 2023 94:982-987
90. 駒形嘉紀. EGPA—最近の話題. リウマチ科. 2023 70:337-344
91. 駒形嘉紀. わが国の ANCA 関連血管炎(AAV)研究. アレルギーの臨床. 2023 43:838
92. 駒形嘉紀. ANCA 関連血管炎の寛解維持療法におけるリツキシマブの位置づけ. リウマチ科. 2023 70:635-640
93. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Al-Jayyousi R, Andrews J, Bruchfeld A, Camilleri B, Carette S, Cheung CK, Derebail V, Doulton T, Ferraro A, Forbess L, Fujimoto S, Furuta S, Gewurz-Singer O, Harper L, Ito-Ihara T, Khalidi N, Klocke R, Koenig C, Komagata Y, Langford C, Lanyon P, Luqmani R, McAlear C, Moreland LW, Mynard K, Nachman P, Pagnoux C, Peh CA, Pusey C, Ranganathan D, Rhee RL, Spiera R, Sreih AG, Tesar V, Walters G, Wroe C, Jayne D, Merkel PA; RITAZAREM co-investigators. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing

- disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2023 82(7):937-944
94. 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 62(12):3924-3931
95. Yoshida Y, Nakamoto N, Oka N, Kidoguchi G, Hosokawa Y, Araki K, Ishitoku M, Watanabe H, Sugimoto T, Mokuda S, 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, 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, Kawaguchi T, Kawahito Y, Hirata S. Seasonal Influence on Development of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Retrospective Cohort Study Conducted at Multiple Institutions in Japan (J-CANVAS). *J Rheumatol.* 2023 50(9):1152-1158
96. Sofue H, Kida T, Hirano A, Omura S, 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, Fujioka K, Fujii W, Seno T, Wada M, Kohno M, Kawahito Y. Optimal Dose of Intravenous Cyclophosphamide during remission induction therapy in ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study of J-CANVAS. *Mod Rheumatol.* 2023 Oct 6:road099. doi: 10.1093/mr/road099. Epub ahead of print. PMID: 37801552.
97. Kobayashi H, Yoshida Y, Kida T, Yajima N, Ito-Ihara T, Kawaguchi T, Kawahito Y, Hirata S; Japan Collaborative Registry of ANCA-Associated Vasculitis Study Group. Seasonal Effects on Relapse of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Retrospective Multicenter Cohort Study in Japan (J-CANVAS). *J Rheumatol.* 2024 Feb 15:jrheum.2023-1079. doi: 10.3899/jrheum.2023-1079. Epub ahead of print. PMID: 38359936.
- Junek ML, Merkel PA, Vilayur E, Wald R, Khalidi N, Jayne D, Walsh M; PEXIVAS investigators. The risk of relapse of ANCA-associated vasculitis in a randomized controlled trial of plasma exchange and glucocorticoids. *Arthritis Rheumatol.* 2024 Mar 14. doi: 10.1002/art.42843. Epub ahead of print. PMID: 38485450.
- 学会発表

各分科会報告書に記載した。

H. 知的財産権の出願・登録  
なし

### Ⅲ. 分担研究報告

## 【大型血管炎臨床分科会】

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患政策研究事業  
難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班  
令和5年度 分担研究報告書

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／病院心臓血管内科 部長／副院長
石井 智徳	東北大学 東北大学病院 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	東邦大学 医学部 准教授
新納 宏昭	国立大学法人九州大学 大学院医学研究院 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 准教授
吉藤 元	国立大学法人京都大学 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

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	地域医療機能推進機構 (JCHO) 大阪病院 循環器内科 医長
石崎 淳	愛媛大学大学院医学系研究科 血液免疫感染症内科学 特任講師
伊藤 秀一	横浜市立大学発生成育小児医療学 教授
岩田 直美	あいち小児保健医療総合センター 免疫アレルギーセンター 副センター長
重松 邦広	国際医療福祉大学三田病院血管外科 教授
清水 優樹	名古屋大学 大学院医学系研究科 循環器内科学 助教
永渕 裕子	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 特任准教授
橋本 拓弥	埼玉医科大学総合医療センター血管外科 准教授
宮前 多佳子	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター小児リウマチ科 准教授
岩橋 徹	東京医科大学心臓血管外科 講師
梅澤 夏佳	東京医科歯科大学医学部 膠原病・リウマチ内科 講師
酒井 良子	明治薬科大学公衆衛生・疫学 准教授
大西 康博	岡山大学学術研究院医歯薬学域慢性腎不全総合治療学 助教
網谷 英介	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授
石橋 知彦	国立循環器病研究センター血管生理学部 上級研究員
白井 剛志	東北大学病院リウマチ膠原病内科 病院講師

研究要旨 大型血管炎の疫学調査を実施することなどを通じて、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・改良を推進する。本研究活動によって、医療者や患者に対して大型血管炎に関連する最新情報を発信して、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るとは言えない。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。特に CPG の改訂に関しては、2024~2025 年度に日本循環器学会ガイドラインシリーズの「血管炎症候群の診療ガイドライン」(2017 年版)の改訂班として 2024 年 4 月 1 日に発足することとなり、合同研究班、班組織の策定を進めることとなった。それに伴い、ガイドライン改訂の中で TAK と GCA の治療に限定して Systematic Review を行う GRADE 法での改訂を行い、その他の部分は従来の記述的なガイドライン改訂で行うこととして、改訂を 2 部構成で進める方針となった。

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

報を収集して、GCA と TAK における治療の実態を検討した。TAK 患者で新たに治療を開始した 129 名を抽出し、後ろ向きに治療開始から 3 年間の症例情報を解析した。

③臨床個人調査票を用いた疫学研究では、2013 年度のバージャー病の全受給者の解析を行い、論文化した。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)の解析を行った。多変量解析で、介護レベルが高い症例に関連する因子を解析して論文化を進めた。

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完了した。REDCap を用いた CRF 登録システムで、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・予後などの患者情報の登録を進めた。⑤小児血管炎研究グループでは、(1)小児 TAK の CTP(consensus treatment plan)の作成、(2)小児 TAK の TCZ 使用例を含む実態調査を進める。

⑥AMED 難治性疾患実用化研究事業(エビデンス創出)で 2023 年度から採択された「高安動脈炎における血管合併症バイオマーカーの開発に向けたエビデンス創出研究」班(研究代表者・中岡良和)と連携する形で TAK および GCA 患者の便検体と唾液検体を集積・解析を進めて、大型血管炎患者の腸内細菌叢変容が心血管関連イベントの発生と関連性を明らかにする。そのための多施設共同研究体制を本研究班と共同で構築し、研究計画に関する一括倫理審査を基幹施設の国立循環器病研究センターで進めた。また、多施設からの便・唾液検体を国循研究所に集積して、

解析するフローを検討して、研究方法のフローを確定した。

⑦大規模レセプトデータ・DPC データ (MDV データ) を用いた TAK および GCA 患者における診療実態を明らかにするために患者背景および治療薬の処方割合を記述した。

(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 の CPG の改訂作業、TAK, GCA, バージャー病の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂に向けた準備：日本循環器学会と当研究班を中心とするガイドライン(CPG)改訂の合同研究班を 2024 年度に発足させて、2025 年度末に日本循環器学会で改訂版ガイドラインを発表する予定である。日本循環器学会ガイドラインシリーズの 1 つ「血管炎症候群の診療ガイドライン」(2017 年版)の改訂は、2023 年 5 月に ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2023 が出版されたばかりであることをふまえ、大型血管炎臨床分科会の扱う 3 疾患 (TAK, GCA, バージャー病)に限定して進めることとなった。日本循環器学会理事会、ガイドライン部会等の承認を得て、現在までにガイドライン改訂班に参加する構成員を確定した。従来のガイドラインとは異なって、TAK, GCA の 2 疾患の治療については GRADE 法に基づく Systematic Review を行って推奨コメントを策定する予定である。TAK, GCA の治療以外とバージャー病の全般については、従来のガイドラインと同じくナラティブな記述を中心とするガイドラインとして、2 部構成とする予定となった。CPG 改訂班を 2024 年 4 月に発足させて、2026 年 3 月に改訂版 CPG を発表する予定で

ある。

また、TAK, GCA、バージャー病の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂に向けた準備も進めている。GCA は 1990 年米国リウマチ学会の分類基準を本邦の診断基準に採用しているが、1990 年の分類基準は感度に問題があり、2022 年に大幅に分類基準が改訂された。本邦ガイドラインも改訂が必要と考えられ、TAK/GCA の後ろ向きコホートの結果を用いて 2022ACR/EULAR の GCA 分類基準のバリデーションを行い、診断基準案を検討を進めている。

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 日に終了し、191 例 (TAK70 例、GCA121 例) が登録された。3 年間の追跡調査が終了し、REDCap で CRF 情報を入力している。現在、そのデータ解析を進めており、TAK と GCA の臨床像の異同やそれぞれの疾患における臨床像を明らかにしつつある。難病プラットフォームに登録された TAK, GCA 患者で、Delphi で意見統一して作成した寛解基準と治療目標達成に向けた治療の検証を行う。後ろ向き研究：合計 311 例 (TAK166 例、GCA145 例) が登録された。これまで、GCA で 2 報の論文報告をしている。新規発症の GCA と TAK の診断時の所見から 2022ACR/EULAR の GCA 分類基準のバリデーションを行い、2022 ACR/EULAR の GCA 分類基準が本邦の診断基準と比べて大動脈病変合併 GCA の感度を大幅に改善して、TAK との分類能に優れることを確認して、2022 ACR/EULAR の GCA 分類基準の問題点も明らかにし、現在論文投稿中である。

TAK では、新規発症あるいは再燃し新たに免疫抑制療法強化が必要であった 185 例を登録し、除外患者以外で発症年齢が明らかな新規発症 TAK 患者 129 例を対象として、解析を進めた。登録患者の 84% が女性で、平均発症年齢は 35 歳であった。主な臨床症状としては大血管およびその第一分枝に関連した症状であった。侵される主たる血管部位は、頸動脈、鎖骨下動脈、大動脈弓、下行大動脈であった。AMED 研究班 (針谷班) と当分科会の連携研究で提案 (論

文化) した T2T に基づく TAK 患者における治療開始 1 年後の臨床的寛解の達成率 (Sugihara et al. *Mod Rheumatol.* 2022; 32: 930-937) について検討すると、治療開始 24 週間までに約 83% が一度は寛解を達成しており、約 40% の患者が臨床的寛解を維持 (24 週までに寛解を達成し、その後 52 週目まで寛解が維持・継続され、かつ 52 週目の PSL10mg/日以下が達成) していた。治療開始 52 週目までの再発と関連する因子として、大血管およびその第 1 分枝に関連した症状を有することが挙げられた。また、約 3 分の 1 の患者で画像所見が継続して見られた。以上の結果を、現在論文投稿中である。

#### ③臨床個人調査票解析：バージャー病の 2013 年度の臨床個人調査票の解析結果を論文化した

(Watanabe et al. *Circ J.* 2024 Feb 22;88(3):319-328. doi:10.1253/circj.CJ-23-0211. Epub 2023 Jul 7)。

TAK の 2013 年度の臨床個人調査票解析では、TAK 患者では男性に比べて女性で若年発症に基づく長い罹患期間が見られること、大動脈弁閉鎖不全の合併と介護ケアの必要な割合が高いこと、就業率の低い傾向などが明らかになった。また、介護レベルの高さと関連する因子に、年齢、脳虚血、視力障害、虚血性心疾患が抽出された。上記の結果を論文化した (Yoshifuji et al. *Circulation Journal.* 2024 Feb 22;88(3):285-294. doi: 10.1253/circj.CJ-23-0656. Epub 2023 Dec 19.)。

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：基幹施設の国立循環器病研究センター研究倫理審査委員会で研究計画が 2021 年 4 月に承認され、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、14 施設で承認されている。REDCap で CRF の情報入力を進めており、TAK128 例と GCA7 例の合計 135 例がこれまでに登録されている。

⑤小児血管炎研究： (1) 小児 TAK の TCZ 使用例を含む実態調査：小児 TAK の臨床において、12 歳未満の TAK における TCZsc の適用拡大や TCZiv の適用取得のメディカルニーズがある。公知申請で適用

拡大を狙うことを前提とし、①日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会、日本小児循環器学会の会員の施設における、小児 TAK に対する TCZ の使用実態 (有効性・安全性) の調査、②小児 TAK 患者の保護者の意見の集約、③小児例における PK/PD データの収集をすすめている。(2) 小児 TAK の CTP (consensus treatment plan) の作成: 前項の TAK 使用実態調査結果を踏まえて検討する。

#### ⑥AMED 難治性疾患実用化研究事業 (エビデンス創出)

「高安動脈炎における血管合併症バイオマーカーの開発に向けたエビデンス創出研究」 (研究代表者・中岡良和) との連携研究：AMED 難治性疾患実用化研究事業 (エビデンス創出) 「高安動脈炎における血管合併症バイオマーカーの開発に向けたエビデンス創出研究」班 (研究代表者・中岡良和) と連携する形で TAK および GCA 患者の便検体と唾液検体を解析して、大型血管炎患者の腸内細菌叢変容が心血管関連イベントの発生と関連するかを明らかにする。本研究班と連携して多施設共同研究体制を構築して、研究計画について基幹施設 (国立循環器病研究センター) にて一括倫理審査で受け、2024 年 2 月に承認された。その後、各施設の機関長からの実施許可を取っている。各研究施設から検体集積のフローを確立し、その一環で、患者の便検体と唾液検体からの DNA 抽出作業を自動 DNA 抽出機で行えるようにした。また、2024 年 3 月 27 日に WEB で AMED 研究班・班会議を行い、1 年間の研究活動に関する報告を行った。

⑦データベースを用いた疫学研究：2013 年 1 月から 2022 年 7 月の MDV データを使って TAK および GCA 患者における患者背景 (年齢、性別、併存症等)、治療薬の処方割合、入院割合を記述した。TAK 患者は次の①-④の条件を全て満たした症例とした。①2013 年 1 月から 2022 年 7 月に確定病名として ICD10 コード M314 (大動脈弓症候群[高安病]) が一度でも付与された②ICD10 コード M316 (その他の巨細胞性動脈炎) が一度も付与されていない③経口副腎皮質ステロイド (GC) が一度でも処方された④難病外来指導管理料または難病患者等入院診療加算または小児科療養

指導料加算のいずれか一つを有する。

上記①から④の全ての条件を満たした症例数は1300名(19歳未満:98名、20-64歳:883名、65歳以上:349名)で年齢の中央値[四分位範囲]は49[31, 65]、女性の割合は81.2%、高血圧、糖尿病、脂質異常症の有病率はそれぞれ52.6%、18.6%、41.4%だった。観察期間中の最大GC量(PSL換算)/日の分布は0mg超5mg以下は39.0%、5mg超30mg以下が38.7%、30mg超は22.3%、生物学的製剤の処方割合は30.9%でそのうちトシリズマブ(TCZ)の処方割合は24.4%だった。観察期間中に一度でも入院したことがある患者の割合は60.5%でそのうち、入院の契機となった病名がTAKであった入院は58.2%だった。

GCA患者は次の①から③の条件を全て満たした症例とした。①2013年1月から2022年7月に確定病名としてM316(その他の巨細胞性動脈炎)が一度でも付与されかつ、GCまたは免疫抑制薬が一度でも処方された50歳以上②ICD10コードM314(大動脈弓症候群[高安病])が一度も付与されていない③難病外来指導管理料または難病患者等入院診療加算を一度も有する。上記①から③の全ての条件を満たした症例数は722名で年齢の中央値[四分位範囲]は75[70, 80]、女性の割合は64.7%、高血圧、糖尿病、脂質異常症の有病率はそれぞれ51.0%、38.6%、46.8%だった。観察期間中の最大GC量(PSL換算)/日の分布は0mg超5mg以下は12.9%、5mg超30mg以下が37.5%、30mg超は46.8%、生物学的製剤の処方割合は41.6%でそのうちTCZの処方割合は40.4%だった。観察期間中に一度でも入院歴のある患者の割合は71.4%で、入院の契機となる病名がGCAであった入院は28.6%だった。

#### D. 考察

①TAK, GCAのCPGの改訂作業、TAK, GCA, バージャー病の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂に向けた準備: 2024年度にCPG改訂作業が開始出来るように準備を進めている。我が国のTAK, GCA, バージャー病の臨床像、診療事情に基づく新しいCPG

へ改訂されることが期待される。また、GCA診断基準も国際基準(2022ACR/EULARのGCA基準)に照らして、改訂されることが期待される。

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): 本レジストリー研究によって、日本での大型血管炎患者の臨床的な実態が明らかになりつつある。CPG改訂や診断基準、重症度の改訂に有益なエビデンスが蓄積されることが期待される。

③臨床個人調査票解析: バージャー病とTAKの臨床個人調査票の解析から、2疾患に関する新しい疾患情報が得られた。TAKの解析からは、TAK患者では男女で介護度や重症合併症の違いが浮き彫りとなり、TAK女性患者の厳しい現状が明らかとなった。早期診断と治療介入により脳虚血、視力障害、心疾患の出現を阻止することが患者QOL改善に繋がると推察される。

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

⑤小児血管炎研究: 12歳未満のTAK患児におけるトシリズマブ皮下注製剤の適用拡大、トシリズマブ点滴静注の適用取得が進むことが期待される。

⑥AMED難治性疾患実用化研究事業(エビデンス創出)「高安動脈炎における血管合併症バイオマーカーの開発に向けたエビデンス創出研究」(研究代表者・中岡良和)との連携研究: 本研究を厚労省班と連携して進めることで、大型血管炎患者の新規バイオマーカーの発見が期待される。

⑦データベースを用いた疫学研究: 大規模データベースを用いてTAK, GCAの診療実態を記述し、治療薬の処方割合等を算出した。今後、臨床現場におけるクリニカルクエスチョンに基づき進める。

#### E. 結論

本研究班の活動を通じて、小児から成人まで大型血管炎・バージャー病の疫学調査研究を多角的に進

めて、CPG 改訂のためのエビデンス構築が進むことが期待される。また、大型血管炎とバージャー病の臨床像、診療・治療の実態を明らかにすることで、患者 QOL の向上に繋がると考えられる。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

論文発表 (\*corresponding author)

(英語論文)

• Arita Y, Ishibashi T, Nakaoka Y\*. Current Immunosuppressive Treatment for Takayasu Arteritis. *Circulation Journal*. 2023 Dec 19. doi: 10.1253/circj.CJ-23-0780.

• Yoshifuji H, Nakaoka Y\*\*, Uchida HA, Sugihara T, Watanabe Y, Funakoshi S, Isobe M, Harigai M. Organ Damage and Quality of Life in Takayasu Arteritis: Evidence from a National Registry Analysis. *Circulation Journal*. 2024 Feb 22;88(3):285-294.

• Harigai M, Miyamae T, Hashimoto H, Umetsu K, Yamashita K, Nakaoka Y. A multicentre, large-scale, observational study of tocilizumab in patients with giant cell arteritis in Japan. *Mod Rheumatol*. 2023 Jul 31;road074. doi: 10.1093/mr/road074. Online ahead of print.

• Watanabe Y, Shimizu Y, Hashimoto T, Iwahashi T, Shigematsu K, Nakaoka Y, Harigai M. Demographic traits, clinical status, and comorbidities of patients with thromboangiitis obliterans in Japan. *Circ J*. 2024 Feb 22;88(3):319-328.

• Sugihara T, Yoshifuji H, Uchida HA, Maejima Y, Watanabe Y, Tanemoto K, Umezawa N, Manabe Y, Ishizaki J, Shirai T, Nagafuchi H, Hasegawa H, Niuro H, Ishii T, Nakaoka Y, Harigai M. Establishing clinical remission

criteria for giant cell 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*. 2024 Mar 28;34(3):568-575. doi: 10.1093/mr/road046

• 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*. 2023 Nov 1;33(6):1145-1153.

• Sugihara T, Yoshifuji H, Uchida HA, Maejima Y, Watanabe Y, Tanemoto K, Umezawa N, Manabe Y, Ishizaki J, Shirai T, Nagafuchi H, Hasegawa H, Niuro H, Ishii T, Nakaoka Y, Harigai M. Establishing clinical remission criteria for giant cell 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*. 2024 Mar 28;34(3):568-575. doi: 10.1093/mr/road046

• Yoshifuji H, Nakaoka Y, Uchida HA, Sugihara T, Watanabe Y, Funakoshi S, Isobe M, Harigai M; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS). Organ Damage and Quality of Life in Takayasu Arteritis - Evidence From a National Registry Analysis. *Circ J*. 2024 Feb 22;88(3):285-294.

• Abe Y, Fujii T, Miyawaki Y, Sugihara T, Uchida HA, Maejima Y, Watanabe Y, Hashimoto T, Miyamae T, Nakaoka Y, Harigai M, Tamura N. The real-world clinical decisions of physicians in

the management of Takayasu arteritis and giant cell arteritis in Japan: A cross-sectional web-questionnaire survey. *Mod Rheumatol*. 2024 Apr 8:roae034. doi: 10.1093/mr/roae034.

•Ono N, Kai T, Takeyama Y, Inoue Y, Ueda N, Nagano S, Ohta S, Inoue H, Sawabe T, Chifu Y, Yoshizawa S, Oryoji K, Kimoto Y, Miyake K, Ayano M, Mitoma H, Arinobu Y, Miyamura T, Horiuchi T, Akashi K, Tada Y, Niuro H. Recent advances in the treatment strategy for AAV improved outcomes with intensive GC tapering. *Int J Rheum Dis* 2024 Jan; 27(1): e15009.

•Kashiwado Y, Kimoto Y, Ohshima S, Sawabe T, Irino K, Nakano S, Hiura J, Yonekawa A, Wang Q, Doi G, Ayano M, Mitoma H, Ono N, Arinobu Y, Niuro H, Hotta T, Kang D, Shimono N, Akashi K, Takeuchi T, Horiuchi T. Immunosuppressive therapy and humoral response to third mRNA COVID-19 vaccination with a six-month interval in rheumatic disease patients. *Rheumatology (Oxford)* 2024 Mar 1; 63(3): 725-733.

•Fukuda S, Tanaka S, Kawakami C, Kobayashi T, Ito S; Japan Environment and Children's Study Group. Maternal Serum Folic Acid Levels and Onset of Kawasaki Disease in Offspring During Infancy. *JAMA Netw Open*. 2023;6(12):e2349942. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.49942.

•Broderick C, Kobayashi S, Suto M, Ito S, Kobayashi T. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;1(1):CD014884. doi: 10.1002/14651858.CD014884.pub2.

•Umezawa N, Mizoguchi F, Maejima Y, Kimura N, Hasegawa H, Hosoya T, Fujimoto M, Kohsaka H, Naka T, Yasuda S. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein as a potential biomarker for large vessel vasculitides. *Front Med*. 2023 May 5;10:1153883. doi: 10.3389/fmed.2023.1153883.

•Sano M, Morii H, Endo T, Kimura M, Yamamoto S, Hashimoto T, Deguchi J. Pirogoff amputation is a viable option to maintain ambulation in chronic limb-threatening ischemia with extensive midfoot tissue loss: a report of two cases. *J Surg Case Rep*. 2024 Mar 21;2024(3):rjae180. doi: 10.1093/jscr/rjae180. PMID: 38524678; PMCID: PMC10958607.

•Yamamoto S, Hashimoto T, Sano M, Kimura M, Sato O, Deguchi J. Absolute Lymphocyte Count Predicts Bypass Surgery Outcomes in Patients with Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Ann Vasc Dis*. 2024 Apr 10. Advpub. doi: 10.3400/avd.oa.23-00088

•Shirai T, Nabe S, Shinozaki N, Baba K, Yamasaki H, Ishii T, Fujii H. Common dysbiosis features between patients of different social environments in Takayasu arteritis: comment on the article by Fan et al. *Arthritis & rheumatology* 75(7) 1291-1292 2023

•Ishii K, Shirai T, Kakuta Y, Machiyama T, Sato T, Ishii T, Harigae H, Fujii H. Development of severe colitis in Takayasu arteritis treated with tocilizumab. *Clinical rheumatology* 41(6) 1911-1918 2022

•Ito N, Shirai T, Toyohara T, Hashimoto H, Sato H, Fujii H, Ishii T, Harigae H. Coexistence of IgA nephropathy and renal artery stenosis in Takayasu arteritis: case report and literature review. *Rheumatology international* 43(2) 391-398 2022

•Shirai T\*. Common Autoantibody among Takayasu Arteritis and Ulcerative Colitis: A Possible Pathophysiology That Includes Gut-Vessel Connection in Vascular Inflammation. *JMA J*. 2023 Jul 14;6(3):265-273. doi: 10.31662/jmaj.2023-0038.

(和文論文)

・新納宏昭. リウマチ膠原病診療に必要な免疫の知識 (解説). リウマチ科. 69(6), 724-734, 2023

伊藤 秀一. 川崎病に対するアフレシス (解説). 小児科診療 (0386-9806)87 巻 1 号 Page51-55(2024. 01)

伊藤 秀一. 小児の治療方針リウマチ・膠原病 血管炎症候群 (解説) 小児科診療 (0386-9806)86 巻春増刊 Page309-314(2023. 04)

(書籍)

・中岡良和. 大型血管炎 (高安動脈炎、巨細胞性動脈炎). 今日の治療指針 私はこう治療している. (福井次矢、高木誠、小室一成 編集) p. 885-886. 医学書院. (2024. 1. 1)

・中岡良和. 炎症性大動脈疾患. 最新ガイドラインに基づく循環器疾患 診療指針. (安齊俊久編集) p. 293-300. 総合医学社. (2023. 12. 25)

・渡部芳子. 血管疾患 11-3 血管炎①高安動脈炎・Buerger 病. 循環器病コンプリートシリーズ (保科克行、今井靖編) p212-219. 秀潤社. (2023. 4. 13)

98. 学会発表

・Nakaoka Y. Evaluation of the disease activity and therapeutic management of Takayasu arteritis. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (福岡). 2023 年 4 月 26 日

・中岡良和. 高安動脈炎の診断と治療の最新情報 (教育講演). 第 51 回日本血管外科学会学術総会 (東京). 2023 年 6 月 1 日

・中岡良和. 高安動脈炎の薬物治療の最新情報. 第 31 回日本心血管インターベンション治療学会学術集会 (CVIT2023) (福岡). 2023 年 8 月 4 日

・中岡良和. 腸内細菌叢の変容と心血管病との関連性 (教育講演). 第 71 回日本心臓病学会学術集会 (東京). 2023 年 9 月 10 日

・中岡良和. 高安動脈炎の治療と治療効果判定のあり方. 第 64 回日本脈管学会学術総会 (横浜). 2023

年 10 月 27 日

・Nakaoka Y. Gut Dysbiosis with Oral-derived Bacteria Campylobacter as a Potential Predictor for Aortic Aneurysm Formation and Progression in Takayasu Arteritis. 第 88 回日本循環器学会学術集会 (神戸). 2024 年 3 月 9 日

・内田治仁. 我が国における高安動脈炎の診療の実態—JPVAS コホート研究より, 第 64 回日本脈管学会学術総会 (横浜). 2023 年 10 月 27 日

・日浦 惇貴、柏戸 佑介、木本 泰孝、綾野 雅宏、三苦 弘喜、小野 伸之、有信 洋二郎、新納 宏昭、堀内 孝彦. アバコパンを使用した ANCA 関連血管炎の 5 例 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (福岡) 2023 年 4 月 24 日~4 月 26 日

・日浦 利央子、綾野 雅宏、木本 泰孝、小野 伸之、有信 洋二郎、赤司 浩一、三苦 弘喜、新納 宏昭 膠原病・血管炎に伴う間質性肺疾患に対するリツキシマブ投与の有用性の検討 第 66 回九州リウマチ学会 (北九州) 2023 年 9 月 16 日

・渡部芳子, 種本和雄. バージャー病の診断に関する問題点. 第 51 回日本血管外科学会学術総会 (東京) 2023 年 5 月 31 日.

・渡部芳子, 清水優樹, 橋本拓弥, 岩橋 徹, 重松邦広. パネルディスカッション 2 非動脈硬化性末梢血管疾患の診断と治療 バージャー病診断の課題点と新たな診断基準の提案. 第 64 回日本脈管学会学術総会 (横浜) 2023 年 10 月 27 日.

・Shirai T. Long-term efficacy and retention rate of molecular targeted drugs in Takayasu arteritis. American College of Rheumatology Annual Meeting (San Diego, USA). 2024 年 11 月 13 日

H. 知的財産権の出願・登録

・該当なし

## 高安動脈炎における臓器損傷と生活の質：臨床個人調査票からのエビデンス

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 背景：高安動脈炎は、主に若年女性に影響を及ぼし、大動脈および関連臓器に損傷を引き起こす疾患である。本研究では、日本の臨床個人調査票データを利用し、疾患の期間および性別が臓器損傷と生活の質に与える影響について検討した。方法：本研究では、2013年度の臨床個人調査票データセットから精査を行い、2795名中2013名の患者データを最終的に分析に含めた。結果：罹病期間の長さが、疾患活動の症状有病率の低下、臓器損傷有病率の増加、及び介護ニーズの増大と関連していることが明らかになった。性別比較において、女性は男性に比べて、発症年齢が若く、罹病期間が長い傾向にあった。さらに、女性は大動脈弁閉鎖不全の有病率が高く、介護を必要とする割合も男性に比べて高かった。就業率に関しては、女性患者は一般女性人口に比べて低い値を示したが、男性患者と一般男性人口との間に顕著な差は認められなかった。ロジスティック回帰分析により、調査時の年齢、脳虚血、視力障害/失明、および虚血性心疾患が日常活動に制限がある（レベル2以上の介護が必要）状態と関連する重要な予測因子であることが確認された。結論：特に女性患者において、脳虚血、視力障害、及び虚血性心疾患を予防することを目的とした早期診断および効果的な治療戦略の実施は、高安動脈炎患者の生活の質の向上に貢献する可能性がある。

### A. 研究目的

高安動脈炎（TAK）は、希少な炎症性疾患であり、主に若年女性に影響を与える。異常に活性化した免疫細胞が大動脈及びその主要な枝を変形させ、これが大動脈弁閉鎖不全、動脈瘤、または脳、眼、心、腎臓の臓器虚血を引き起こす。これらの臓器損傷は身体活動の制限を引き起こし、生活の質（QOL）の低下に繋がる。疾患の期間と TAK 患者の臓器損傷との関連を示す研究は複数存在するが、罹病期間による臓器損傷の層別分析を行った研究はない。

TAK 患者の大部分は女性である。男性患者は女性患者に比べて重症の疾患型、例えば大動脈や複数の血管病変が報告されているが、これが検証されたわけではない。

本研究では、2013年度に新規及び継続して登録された2795名の臨床個人調査票データを分析した。疾

患の期間と性別に基づいて、症状、治療法、臓器損傷、及びQOLを調査した。さらに、高い介護レベルに関連する因子についても検討した。

### B. 研究方法

本研究は、2013年度に新規に登録された211名と2013年度に継続して登録された2584名の既存患者を含む、合計2795名のTAK患者を対象とした。全患者は2008年の厚労省のTAKに関する診断基準を満たした。

臨床個人調査票には基本プロフィール、沼野分類（新規登録患者のみ）、介護レベル、社会的状況、症状、損傷した臓器、身体所見、検査所見、画像所見、投薬、及び外科的治療などの情報が含まれる。介護レベルは「1. 制限なし」、「2. 制限あり、支援なし」、「3. 部分的に支援」、「4. 完全に支援」と分類され

た。臓器損傷は TAK による治療困難な合併症と定義され、脳虚血、視力障害、盲目、大動脈弁閉鎖不全（心エコーによる評価）、大動脈瘤、大動脈解離、虚血性心疾患（IHD）、腎動脈狭窄、及び腎機能障害を含む。

継続登録患者は、罹病期間によって3つのグループに層別された：5年以下（「早期」患者）、5年超20年以下（「中期」患者）、及び20年超（「遅期」患者）。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言の原則に則り、京都大学大学院医学研究科及び医学部の倫理委員会（R1990）によって承認された。難病申請の際に、全ての成人患者及び未成年患者の保護者からは、臨床データ利用に関する書面による同意が得られている。

## C. 研究結果

### (1) 患者の特徴

分析に含まれた2013名の患者プロフィールにおいて、女性と男性の比率は9対1であった。全体の平均発症年齢は $31.4 \pm 13.3$ 歳（範囲0-60歳）で、女性が男性より若い傾向にあった（ $31.2 \pm 13.1$ 歳 vs.  $33.1 \pm 14.9$ 歳、 $P = 0.062$ ）。女性の発症年齢は20代が主であるのに対し、男性は均等に分布していた。全体の平均罹病期間は $20.3 \pm 13.3$ 年（範囲0-70年）で、女性が男性より有意に長かった（ $21.0 \pm 13.4$ 年 vs.  $14.1 \pm 10.7$ 年、 $P < 0.001$ ）。調査時の平均年齢は全体で $51.7 \pm 16.9$ 歳（範囲6-94歳）、女性が男性より有意に高齢であった（ $52.2 \pm 16.9$ 歳 vs.  $47.2 \pm 16.3$ 歳、 $P < 0.001$ ）。沼野分類の分析では、タイプ I（16%）、IIa（21%）、IIb（21%）、V（27%）が頻繁に見られた。

### (2) 症状、検査データ、及び臓器損傷

罹病期間に基づいて患者を分類した結果、新規（ $n = 76$ ）、早期（ $n = 273$ ）、中期（ $n = 766$ ）、及び遅期（ $n = 898$ ）患者とした。罹病期間による症状、臓器損傷、炎症マーカーの有病率の分析では、罹病期間が長いほど、発熱の有病率が低く、C反応性蛋白（CRP）

濃度及び赤血球沈降速度（ESR）が低かった。また、罹病期間が長いほど、大動脈弁閉鎖不全、脳虚血、視力障害、盲目、大動脈瘤、虚血性心疾患（IHD）、及び腎機能障害の有病率が高かった。

### (3) 臨床特徴における性差の分析

男性のCRP濃度（ $P < 0.001$ ）及び発熱の有病率（14.7% vs. 10.0%、 $P = 0.041$ ）が女性より有意に高かった。腎動脈狭窄の有病率も男性が高かった。一方で、ESR（ $P = 0.004$ ）及び大動脈弁閉鎖不全の有病率（37.9% vs. 29.8%、 $P = 0.032$ ）は女性患者で有意に高かった。

### (4) 介護レベル

介護レベルと罹病期間の関連では、罹病期間が長いほど日常生活活動（ADL）の制限がない患者の割合が少なく、ADLが制限されているが介護を受けていない患者（「限定的、支援なし」またはレベル2）と部分的に支援を受けている患者（レベル3）の割合が大きかった。性差による種々の介護レベルを受けている患者の割合の分析では、レベル3の介護を受けている割合が女性で有意に高かった（5.9% vs. 1.1%、 $P = 0.006$ ）、一方でADLの制限がない患者（レベル1）の割合は男性で有意に高かった。ロジスティック回帰分析により、ADL制限がある高い介護レベル（ $\geq 2$ ）に関連する因子として、調査時の年齢、脳虚血、視力障害/失明、及びIHDが特定された。

### (5) 就労率

罹病期間によって層別した患者の社会状況の分析では、新規登録された約20%が入院していたのに対し、罹病期間が長い患者ほど在宅療養を受けている割合が高かった。調査時の年齢によって層別した女性と男性患者の比較では、男性患者のうち労働者及び学生の割合が女性より高く、一方で主婦と特定された患者の割合は女性で高かった。日本における性差の社会的影響を考慮して、2013年度の日本の人口における女性及び男性のTAK患者の就業率を比較し

た。女性においては有意な差が観察された ( $P = 4.25 \times 10^{-38}$ )、一方で男性では有意な差は見られなかった ( $P = 0.217$ )。前述の多変量分析で見つかった臓器損傷が、女性患者の ADL の制限にも関連しているかを決定するため、女性患者に限定した多変量分析を実施した。この分析でも、調査時の年齢、脳虚血、視力障害/失明、及び IHD が高い介護レベルに関連する因子として同定された。

#### D. 考察

本研究では、厚生労働省が管理する TAK 患者の登録データを調査した。対象となった患者群は、新規に登録された者から罹病期間が 20 年を超える者まで幅広い。罹病期間が長いほど、発熱や全般的な倦怠感といった疾患活動に関連する症状の有病率が低く、CRP 及び ESR の値も低かった。一方で、長い罹病期間は臓器損傷の有病率が高いことと関連していた。冠動脈病変、心臓の関与、及び網膜症のある患者は罹病期間が有意に長いと報告されており、さらに長い罹病期間は腎機能の低下、動脈瘤、肺動脈の関与に対する統計学的に有意なリスクファクターであり、TAK 損傷スコアとも有意に相関していた。

性差の分析では、女性が疾患発症時に若く、罹病期間が有意に長いことが明らかになった。女性で大動脈弁閉鎖不全の有病率が有意に高く、男性では発熱の有病率が有意に高かった。女性患者での大動脈弁閉鎖不全の有病率の高さは、以前の研究結果と一致している。

健康な個人と比較して、TAK 患者は QOL 指標 Short Form-36 及び Health Assessment Questionnaire のスコアが有意に低いことが報告されている。ロジスティック回帰分析により、調査時の年齢、脳虚血、視力障害/失明、及び虚血性心疾患が高い介護レベルに関連する有意な因子であることが見出された。年齢と共に ADL が低下するのは避けられないが、早期治療により脳虚血、視力障害、及び虚血性心疾患を予防することで ADL を改善する可能性がある。

男性患者の就業率は一般男性人口と同等であった。

対照的に、女性患者の就業率は一般女性人口よりも低かった。第一に、疾患活動が就業に影響を与える可能性がある。例えば、TAK 患者の Work Productivity and Activity Impairment スコアは、疾患活動と有意に相関していると報告されている。しかし、本研究では男性がより疾患活動性が高いという結果であった。第二に、発症時に若い女性は、病気の負担や GC の副作用により、教育や職業訓練の機会を逃している可能性がある。第三に、脳虚血、視力障害/失明、及び虚血性心疾患は女性患者でも高い介護レベルに関連する因子として抽出された。早期診断とより効果的な治療によりこれらの臓器損傷をコントロールし、低い就業率を改善することができる。加えて、特に女性患者に対しては就業支援が必要とされるかもしれない。

#### E. 結論

TAK 患者の国家登録データを分析し、臓器損傷及び QOL に関連する因子を検討した。罹病期間が長いほど、臓器損傷の有病率が高く、介護が必要な患者の割合が増加することがわかった。女性患者は発症年齢が早く、罹病期間が長い。女性は男性に比べて大動脈弁閉鎖不全の割合が高く、介護が必要で、就業率が低かった。調査時の年齢、脳虚血、視力障害/失明、及び虚血性心疾患は、高い介護レベルに関連する有意な因子であった。これらの臓器損傷を予防する早期診断と治療が、特に女性の TAK 患者の QOL を改善する可能性がある。

#### F. 健康危険情報 特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

・[Yoshifuji H](#), Nakaoka Y, Uchida HA, Sugihara T, Watanabe Y, Funakoshi S, Isobe M, Harigai M. Organ Damage and Quality of Life in Takayasu Arteritis - Evidence From a National Registry Analysis. *Circ J*. 2023 Dec 19. doi:

10. 1253/circj.CJ-23-0656. Online ahead of print,  
2023.

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録 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本疾患を診断し、安全性・有効性の高い治療へと導くようにするためには、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。適切な診断のため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について、関連学会に承認を依頼し、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。これらを元に、修正希望を厚生労働省に提出した。

#### 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で、初回登録時の患者特性と病状に大きな差はなく、2013 年まで均質な診断が行われていたと推定された。

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

喫煙は最大の病状増悪因子とされ、喫煙の継続によって切断に至る割合が多いことや、血行再建術の成績が不良であることが報告されている。この研究で、喫煙歴のある患者のほうが初回登録時の重症度が重かったこと、及び長期的に切断を経験する割合が高かった結果は、喫煙が病態に悪影響を与える

従来の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

・Watanabe, Y. Shimizu, Y. Hashimoto, T. Iwahashi, T. Shigematsu, K. Nakaoka, Y. Harigai, M. Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS). Demographic Traits, Clinical Status, and Comorbidities of Patients With Thromboangiitis Obliterans in Japan. *Circ J* 2024 Vol. 88 Issue 3 Pages 319-328.

### 2. 学会発表

・渡部芳子, 種本和雄. バージャー病の診断に関する問題点. 第 51 回日本血管外科学会学術総会 (東京) 2023 年 5 月 31 日.

・渡部芳子, 清水優樹, 橋本拓弥, 岩橋 徹, 重松邦広. パネルディスカッション 2 非動脈硬化性末梢血管疾患の診断と治療 バージャー病診断の課題点と新たな診断基準の提案. 第 64 回日本脈管学会学術総会 (横浜) 2023 年 10 月 27 日.

## H. 知的財産権の出願・登録

該当なし。

## GCA の診断基準 (ACR2022) を用いての TAK と GCA の後ろ向きコホート解析結果

研究分担者 杉原毅彦 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 准教授

研究要旨 令和4年度に国際基準として巨細胞性動脈炎(GCA)の分類基準が改訂された。本邦の厚労省診断基準は1990年の分類基準に採用している。当研究班では、我が国のGCAと高安動脈炎(TAK)に対する後ろ向き疫学調査を遂行し、診療・治療の実態を明らかにしてきた。今年度は、後ろ向きコホートに登録されている初発GCA 139名とTAK129名を対象とし、2022年のGCA分類基準の妥当性を検討した。2022年GCA分類基準はTAKとGCAを良好に区別することが可能であったが、頭蓋動脈病変を有さないGCAについてはリウマチ性多発筋痛症を含めた基準でTAKとの識別能が良好であった。GCA2022分類基準の項目には両側腋窩動脈が含まれているが、GCAにおける両側腋窩動脈病変の頻度は少なく、2022年GCA分類基準を満たさないGCAは、両側の鎖骨下動脈病変を有する頻度が多かった。両側腋窩動脈のかわりに両側の鎖骨下動脈かつ/または両側腋窩動脈に変更しても、分類基準によるTAKとGCAの識別能は変化なく、感度が改善し、特異度はほとんど低下しなかった。現在の厚生労働省のGCA診断基準は1990年のGCA分類基準を採用しており、修正の必要があるが、今後の診断基準の改定に有用なエビデンスを示すことができた。

### A. 研究目的

本邦の巨細胞性動脈炎(giant cell arteritis: GCA)の厚労省診断基準は1990年の米国リウマチ学会GCA分類基準に採用している。当時のGCAは側頭動脈病変を主体とする頭蓋動脈の血管炎と認識されており、側頭動脈病変を有するGCAと他の血管炎を分類するには有用であった。近年は大動脈と大動脈分枝の大型血管炎の画像診断技術が向上し、大型血管病変を合併するGCAや頭蓋動脈病変を有さないGCAが少なくないことが明らかとなった。そのため、2022年に、米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会から、大型血管病変を合併するGCAも含めたGCAと他の血管炎を分類するための基準が作成された。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、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、GCAと高安動脈炎(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患者とTAKの臨床像を比較して、2022年GCA分類基準の妥当性を検証した。

### 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JPVAS参加施設で主治医により診断された初発GCA 139名とTAK129名を対象に、米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会からの提唱された2022年GCA分類基準(資料1)に採用されている項目について比較した。本邦の厚労省診断基準(1990年分類基準)と2022年GCA分類基準の感度・特異度を検討した。2022年GCA分類基準に採用されている項目について、GCAとTAKの識別能をC統計量で評価した。

(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

米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会からの提唱された2022年GCA分類基準の日本語訳を本研究班で作成した(資料1)。2022年GCA分類基準に採用されている項目について、GCAとTAK(表1)、大動脈病変を有するGCA(LV-GCA)とTAK(表2)で比較した。GCAによる頭蓋動脈の病変に関する項目として新規頭痛、頭皮圧痛、側頭動脈異常、視力障害、顎跛行、また、筋骨格症状としてリウマチ性多発筋痛症(PMR)に関連する症状の比率は、GCAがTAKより有意に高かった。画像所見では、GCAのうち52.5%がLV-GCAであり、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 7.2% LV-GCAでは13.7%、TAKの6.2%、下行胸部大動脈-腹部大動脈病変の頻度は、GCAが23.7%、LV-GCA 45.2%で、TAK 32.6%で、LV-GCAでTAKより多い傾向にあった。TAKの特徴とされる左鎖骨下総脈病変のみ、あるいは上行大動脈から大動脈弓の病変はTAKのほうが有意に多かった。両側の鎖骨下 and/or 腋窩動脈病変はGCA 21.6%、LV-GCA 41.1%、TAK 20.2%でTAKよりもLV-GCAで高頻度に認める傾向であった。

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(表3)。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。大動脈病変を有するLV-GCAでは、厚労省の診断基準で感度58.9%であったのが、2022年新分類基準で感度が69.9%に上昇した。頭蓋動脈炎がないGCAでは、厚労省の診断基準で感度9.7%であったのが、2022年新分類基準で感度

が32.1%に増加した。

2022年GCA分類基準の項目を組み合わせによるTAKとGCAの識別能は、年齢、生検での確定診断を除いても識別能の低下はなく、頭蓋動脈病変のみとしても識別能は低下しなかった。頭蓋動脈病変を除くと、PMR、両側腋窩動脈病変、下行胸部大動脈-腹部大動脈病変、炎症所見の組み合わせの識別能は低下するが、C統計量 $>0.7$ を維持し良好で会った。PMRを除くと識別能は低下し、両側腋窩動脈病変、下行胸部大動脈-腹部大動脈病変、炎症所見のみではTAKとGCAは識別できなかった。両側腋窩動脈病変、下行胸部大動脈-腹部大動脈病変、炎症所見の組み合わせに、50歳以上を加えると、識別能は改善した。

新分類基準は頭蓋動脈病変を有さないGCAでの感度が現在の厚労省の診断基準からは大幅に改善したが、感度が50%と未満と低いことから、新分類基準を満たさないGCAで多い臨床所見を確認した(表4)。すると、頭蓋動脈病変やPMRの頻度が低く、両側の鎖骨下 and/or 腋窩動脈病変の頻度が高いことが判明した。そこで、新分類基準の修正版として両側腋窩動脈病変を両側の鎖骨下 and/or 腋窩動脈病変に変更して、TAKとGCAの識別能を2パターンの組み合わせについて評価した:1. 頭蓋動脈病変、PMR、両側の鎖骨下 and/or 腋窩動脈病変、下行胸部大動脈-腹部大動脈病変、炎症所見の組み合わせ、2. PMR、両側の鎖骨下 and/or 腋窩動脈病変、下行胸部大動脈-腹部大動脈病変、炎症所見。1,2どちらも、オリジナルの両側腋窩動脈病変を含めた場合とかわりなかった。また、修正版の分類基準について感度特異度を検討すると、大動脈病変を有するLV-GCAでは、新分類基準で感度68.5%から修正新分類基準78.1%に上昇し、頭蓋動脈炎がないGCAでは、新分類基準で感度32.1%から修正新分類基準53.6%に上昇し、特異度の低下は96.1から93.0%と少なかった。現在以上の結果は論文投稿中である。

### D. 考察

2022年GCA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。本邦の厚生労働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 2022 年分類基準のほうが感度は高く、特に LV-GCA と頭蓋動脈病変を有さない GCA において感度の改善を認めた。TAK を対象とした特異度も 96% と良好であった。しかし、LV-GCA と頭蓋動脈病変を有さない GCA の感度は、68.5%、32.1% と低かった。

本邦の TAK の診断基準は年齢制限がなく、今回検討した TAK コホートにおいても 50 歳以上で発症する TAK を認めた。そこで、今回の検討では、年齢を除いた項目で TAK と GCA の識別能を検討したが、年齢を除いても識別能は低下しなかった。しかしながら、頭蓋動脈病変を有さない GCA を TAK と識別するには、PMR か年齢 50 歳以上の項目が必要であった。そこで、高齢発症 TAK と GCA を鑑別するためには PMR が重要と考えられた。

両側腋窩動脈病変は TAK と比較して GCA に特徴的であるが、GCA においても頻度が少ない。今回の検討では、両側腋窩動脈病変に両側鎖骨下動脈を評価項目に追加しても、TAK と GCA の識別能を低下させないことを示した。両側腋窩動脈病変を両側の鎖骨下

and/or 腋窩動脈病変に変更した修正案の分類基準は、LV-GCA と頭蓋動脈病変を有さない GCA の感度をさらに改善させ、特異度の低下はわずかであったことから、本邦においては修正版の分類基準が有用であると考えられた。

#### E. 結論

現在の厚生労働省の G C A 診断基準は 1990 年の GCA 分類基準を採用しており、修正の必要がある。

本邦の今後の診断基準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

投稿中。

#### H. 知的財産権の出願・登録

なし

## 2022 年 ACR/EULAR による巨細胞性動脈炎の分類基準

## 本基準の適用を考慮する条件

- 中型血管炎または大型血管炎のいずれかであると診断した時に、患者が巨細胞性動脈炎であると分類するために以下の分類基準を適応する。
- 本基準を適応する前に、血管炎と紛らわしい他の診断は除外すること。

## 絶対的必要条件

診断時の年齢  $\geq$  50 歳

## 臨床的な項目

肩または首の朝のこわばり	+2
突然の失明	+3
顎または舌の跛行	+2
新規の側頭部頭痛	+2
頭皮の圧痛	+2
側頭動脈の異常な診察所見(*1)	+2

## 血液, 画像, 病理検査の項目

最大 ESR $\geq$ 50 mm/h または最大 CRP $\geq$ 1.0 mg/dL(*2)	+3
側頭動脈生検の陽性所見または側頭動脈エコーにおける halo sign(*3)	+5
両側腋窩動脈病変(*4)	+2
大動脈全体の FDG-PET 活動性(*5)	+2

上記 10 項目の点数を合計し、6 点以上が巨細胞性動脈炎の分類に必要なである。

## (註釈)

- \*1. 診察における側頭動脈の脈拍の消失または減弱, 圧痛, または, 硬い索状の外観。
- \*2. 血管炎に対する治療開始の前の ESR または CRP の最大値。
- \*3. 側頭動脈生検における明らかな血管炎, または, 側頭動脈エコーにおける halo sign. 側頭動脈生検における血管炎確診例を定義する特段の病理組織学的基準はない。DCVAS コホートにおいて, 巨細胞の存在, 単核白血球浸潤, 内弾性板の断片化は, それぞれ独立した血管炎を支持する病理組織学的所見と解釈されていた。halo sign は, 超音波検査における均一で低エコーの壁肥厚の存在と定義される。
- \*4. 両側腋窩動脈病変は, CT 血管造影, MR 血管造影, カテーテル血管造影, エコーにおける血管内腔の傷害(狭窄, 閉塞または瘤), または, エコーにおける halo sign, または, PET における FDG の取り込みによって定義される。
- \*5. 胸部下行大動脈と腹部大動脈を合わせた領域全体の動脈壁への異常な FDG の取り込み(視覚的に, 肝への取り込みよりも強いもの)

(略語)

ACR(American College of Rheumatology, 米国リウマチ学会), CRP (C-reactive protein, C 反応性蛋白), CT (computed tomography, コンピュータ断層撮影), DCVAS(Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis Study, 血管炎の診断および分類基準の研究), ESR(erythrocyte sedimentation rate, 赤血球沈降速度), EULAR(European League Against Rheumatism, 欧州リウマチ学会). FDG(fluorodeoxyglucose, フルオロデオキシグルコース), MR (magnetic resonance, 核磁気共鳴), PET(positron emission tomography, 陽電子放射断層撮影)

表 1

	GCA (n=139)	TAK (n=129)	P-value
発症年齢	73.8 (7.7)	35.4 (18.1)	<0.001
発症年齢 ≥50 歳, %	100	23.3	<0.001
頭痛, %	61.2	15.9 (18 / 113)	<0.001
頭皮圧痛, %	19.4	0 (0 / 105)	<0.001
側頭動脈異常, %	59.0	0.9 (1/110)	<0.001
視力低下, %	23.7	7.1 (8/113)	<0.001
顎跛行, %	36.0	5.5 (6/110)	<0.001
リウマチ性多発筋痛症, %	41.7	0.8 (1/ 127)	<0.001
側頭動脈生検で確定され血管炎	50.4	0	-
大動脈病変, %	52.5	100	-
両側腋窩動脈, %	7.2	6.2	0.746
左鎖骨下動脈, %	29.5	64.3	<0.001
右鎖骨下動脈, %	23.7	36.4	0.023
両側鎖骨下動脈 and/or 腋窩動脈, %	21.6	30.2	0.106
左右どちらかの鎖骨下動脈 and/or 腋窩動脈, %	31.7	70.5	<0.001
胸部下行から腹部大動脈, %	23.7	32.6	0.108

表 2

	LV-GCA (n=73)	TAK (n=129)	P- value	OR (95%CI)
両側腋窩動脈, %	13.7	6.2	0.072	2.40(0.90-6.39)
左鎖骨下動脈, %	56.2	64.3	0.252	0.71(0.40-1.28)
右鎖骨下動脈, %	45.2	36.4	0.221	1.44(0.80-2.58)
両側鎖骨下動脈 and/or 腋窩動脈, %	41.1	30.2	0.118	1.61(0.89-2.93)
左右どちらかの鎖骨下動脈 and/or 腋窩動脈, %	60.3	70.5	0.136	0.63 (0.35-1.16)
胸部下行から腹部大動脈, %	45.2	32.6	0.074	1.71 (0.95-3.08)

表 3

分類基準	新分類基準	現在の厚労省診断基準	修正新分類基準
感度 (GCA, n = 139), %	82.0	78.4	87.1
感度 (頭蓋動脈病変有する GCA, n = 111), %	94.6	98.1	95.5
感度 (頭蓋動脈病変有さない GCA, n = 28), %	32.1	9.7	53.6
感度 (大動脈病変有する GCA, n=73)	68.5	58.9	78.1
特異度 (TAK, n =129), %	96.1	100	93.0

表 4

	新分類基準を 満たす GCA (n=114)	新分類基準を 満たさない GCA (n=25)	TAK (n=129)
年齢	74.6 (7.2)	70.2 (8.9)	35.4 (18.1)**
頭痛, %	71.1*	16.0	15.9
頭皮圧痛, %	23.7*	0	0
側頭動脈異常, %	71.1*	4.0	0.9
視力低下, %	28.1*	4.0	7.1
顎跛行, %	43.9*	0	5.5
リウマチ性多発筋痛症, %	48.2*	12.0*	0.8*
大動脈病変	43.9*	92.0*	100*
両側腋窩動脈, %	8.8	0	6.2
左鎖骨下動脈, %	21.1*	68.0	64.3
右鎖骨下動脈, %	17.5*	52.0	36.4
両側鎖骨下動脈 and/or 腋窩動脈, %	14.9*	52.0	30.2
左右どちらかの鎖骨下動脈 and/or 腋窩動脈, %	23.7*	68.0	70.5
胸部下行から腹部大動脈, %	21.7	33.3	32.6

\* p < 0.05 他の2群と比較して有意差あり

\*\* p<0.05 TAK と新分類基準を満たす GCA で有意差あり

## TAK の後ろ向きコホート解析結果に関する研究

研究分担者 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

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。治療開始 52 週目までの再発と関連する因子として、大血管およびその第一分枝に関連した症状を有することが挙げられた。

### 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。

### (倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

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

平均発症年齢は 35 才で、40 歳以下が 90 例で全体の約 7 割を占めた。女性が 108 例 (84%) であった。診断時の症状としては、38 度以上の発熱が 42 例、全身倦怠感や易疲労性、体重減少が 86 例に認められた。頭痛や視野異常、顎跛行などの頭頸部症状が 30 例、頸部痛や上下肢症状、呼吸器症状や血

管雑音などの大動脈関連症状が105例に認められた。腎血管性高血圧が7例、筋骨格異常が25例、潰瘍性大腸炎が7例にそれぞれ認められた。

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

心エコーを施行された114例のうち大動脈弁閉鎖不全症が34例に、右室負荷が16例、左室壁運動異常が10例に認められた。平均LVEFは63%であった。造影CT、造影MRIや頸動脈エコー、FDG-PET(またはPET-CT)などのモダリティを用いた画像検査では、左頸動脈(88例)、右頸動脈(81例)、左鎖骨下動脈(80例)、大動脈弓(74例)、下行大動脈(68例)、上行大動脈(63例)、腹部大動脈(57例)、腕頭動脈(48例)、右鎖骨下動脈(45例)、腎動脈(23例)、左腋窩動脈(16例)、肺動脈(15例)、椎骨動脈(14例)、右腋窩動脈(9例)の順になんらかの画像異常が認められた。画像異常の中では壁肥厚や血管狭窄が頻度高く認められた。このように、侵される主たる血管部位は、頸動脈、鎖骨下動脈、大動脈弓、下行大動脈であった。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。

AMED研究班(針谷班)と当分科会の連携研究で提案(論文化)したT2Tに基づくTAK患者における治療開始1年後の臨床的寛解の達成率(Sugihara et al. Mod Rheumatol. 2022; 32: 930-937)について検討すると、治療開始24週間までに約83%が一度は寛解を達成しており、約40%の患者が臨床的寛解を維持(24週までに寛解を達成し、その後52週目まで寛解が維持・継続され、かつ52週目のPSL10mg/日以下が達成)していた。治療開始52週目までの再発と関連する因子として、大血管およびその第一分枝に関連した症状を有することが挙げられた。また、約3分の1の患者で画像所見が継続して見られた。

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週間までに寛解を達成したのは107例、そのうち治療開始52週間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週間まで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。

#### 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。初期治療からグルココルチコイドに加えて免疫抑制剤を併用しても、寛解達成およびその維持に対する影響は認められなかった。このことは寛解導入および寛解維持を目指す治療戦略において重要な結果である。再発が多い疾患であるため慎重な治療が求め

られる。症例数が少ないものの、HLA-B52の有無が寛解に影響を与える可能性が示唆された。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。今後長期経過中での安全性については今後の検討が待たれる。一方、我々が当研究班で発表した寛解におけるT2Tのアルゴリズムに従って寛解維持の達成について検討したところ、治療開始後2年間寛解維持を達成できたのは33例であった。このことは寛解導入後の寛解維持療法に対してまだまだ改善の余地があることを示している。本研究からは標準的なレジメンの提案をすることはできないが、今後寛解維持に関する検討についてより大規模な研究結果が待たれる。

#### E. 結論

本邦における2007年から2014年ごろまでのTAK患者の臨床像を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。一方で治療開始2年間の寛解維持率は低いことが確認された。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Sugihara T, 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*. 2023 Nov 1;33(6):1145-1153. doi: 10.1093/mr/roac12

- Sugihara T, Yoshifuji H, Uchida HA, Maejima Y, Watanabe Y, Tanemoto K, Umezawa N, Manabe Y, Ishizaki J, Shirai T, Nagafuchi H, Hasegawa H, Niuro H, Ishii T, Nakaoka Y, Harigai M. Establishing clinical remission criteria for giant cell 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*. 2024 Mar 28;34(3):568-575. doi: 10.1093/mr/road046
- Yoshifuji H, Nakaoka Y, Uchida HA, Sugihara T, Watanabe Y, Funakoshi S, Isobe M, Harigai M; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS). Organ Damage and Quality of Life in Takayasu Arteritis - Evidence From a National Registry Analysis. *Circ J*. 2024 Feb 22;88(3):285-294. doi: 10.1253/circj.CJ-23-0656
- Abe Y, Fujii T, Miyawaki Y, Sugihara T, Uchida HA, Maejima Y, Watanabe Y, Hashimoto T, Miyamae T, Nakaoka Y, Harigai M, Tamura N. The real-world clinical decisions of physicians in the management of Takayasu arteritis and giant cell arteritis in Japan: A cross-sectional web-questionnaire survey. *Mod Rheumatol*. 2024 Apr 8:roae034. doi: 10.1093/mr/roae034. Epub ahead of print

##### 2. 学会発表

内田治仁. 我が国における高安動脈炎の診療の実態—JPVAS コホート研究より, 第64回日本脈管学会学術総会(横浜). 2023年10月27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  
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5年度 分担研究報告書

中・小型血管炎臨床分科会活動報告

研究分担者：

土橋 浩章 香川大学 医学部 准教授  
佐田 憲映 高知大学 医学部 特任教授  
坪井 直毅 藤田医科大学 医学部 教授  
坂東 政司 自治医科大学 医学部 教授  
長坂 憲治 東京医科歯科大学 医学部医学科 非常勤講師  
南木 敏宏 東邦大学 医学部 教授  
廣村 桂樹 国立大学法人群馬大学 大学院医学系研究科 教授  
古田 俊介 千葉大学 医学部附属病院 特任准教授  
原 章規 金沢大学 医薬保健研究域医学系 准教授  
佐伯 圭吾 公立大学法人奈良県立医科大学 医学部 教授  
川崎 綾 筑波大学 医学医療系 助教  
樋口 智昭 東京女子医科大学 医学部 寄附部門講師  
安倍 能之 順天堂大学 大学院医学研究科 助教  
川上 民裕 東北医科薬科大学・医学部・教授  
駒形 嘉紀 杏林大学 医学部 教授

研究協力者：

秋山 光浩 慶應義塾大学医学部・内科学(リウマチ・膠原病) 助教  
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  
鮎澤 衛 神奈川工科大学健康医療科学部 教授  
石川 秀樹 京都府立医科大学・分子標的予防医学 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・透析科 部長  
伊藤 秀一 横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学 主任教授  
岩田 恭宜 金沢大学 腎臓・リウマチ膠原病内科学 教授  
井上 永介 昭和大学 統括研究推進センター 教授  
一瀬 邦弘 島根大学医学部膠原病内科講座 教授  
臼井 俊明 筑波大学医学医療系腎臓内科学 講師  
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  
小川 法良 浜松医科大学 免疫リウマチ内科 病院准教授

尾内 善広 千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学 教授

川嶋 聡子 杏林大学腎臓リウマチ・膠原病内科 助教

神田祥一郎 東京大学医学部小児科 講師

神田 隆 脳神経筋センターよしみず病院 院長

加藤 将 北海道大学病院リウマチ・腎臓内科 講師

亀田 智広 高松赤十字病院 膠原病・リウマチ内科 部長

要 伸也 杏林大学・医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授

岸部 幹 旭川医科大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師

川添 麻衣 東邦大学大森病院膠原病科 講師

倉沢 隆彦 埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 講師

小寺 雅也 JCHO 中京病院 皮膚科 部長

小林 大介 新潟大学医歯学総合病院 腎・膠原病内科 助教

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部門長

小林 正樹 公立昭和病院 脳神経内科 副部長（医長）

坂本 晋 東邦大学医療センター大森病院 准教授

坂野 章吾 愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授（特任）

齋藤 雅也 秋田大学医学部附属病院 臨床研究支援センター 助教

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

田中麻衣子 県立広島病院 部長

本田 学 島根大学医学部 助教

土屋 尚之 筑波大学医学医療系 教授

辻本 康 おく内科・在宅クリニック 副院長

遠山 直志 金沢大学附属病院 特任教授

中屋 来哉 岩手県立中央病院 腎臓・リウマチ科 科長

中沢 大悟 北海道大学病院 リウマチ・腎臓内科 助教

林 太智 医療法人NT クエストリウマチ膠原病内科クリニック 理事長・院長

花見健太郎 産業医科大学医学部第1内科学講座 講師

日和 良介 京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科 助教

松本 佳則 岡山大学学術研究院医歯薬学域 腎・免疫・内分泌代謝内科学 研究准教授

三浦健一郎 東京女子医科大学腎臓小児科 准教授

水野 正巳 岐阜大学・医学部附属病院 免疫内分泌内科 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 臨床研究部 助教

山村 昌弘 岡山済生会総合病院 診療顧問

山本 伸也 京都大学腎臓内科 助教

松本紘太郎 慶應義塾大学・医学部 助教

研究要旨 中・小型血管炎に属する抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎に含まれる顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) および好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) では、2022 改訂 ACR/EULAR 分類基準が策定され、本邦においても ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2023 を刊行した。また本邦において、血管炎の新規治療薬としてアバコパンが上市された。本研究班では、改訂された分類基準の検証やガイドラインの CQ についての解析、合併症を含む診療実態調査、新規バイオマーカーの検索を行う。さらに、トシリズマブ (TCZ) の有効性やアバコパンのレジストリ研究を進めている。

#### A. 研究目的

難治性血管炎班で扱う指定難病 9 疾患のうち、中・小型血管炎には ANCA 関連血管炎 (AAV) の 3 疾患 (顕微鏡的多発血管炎/MPA、多発血管炎性肉芽腫症/GPA、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/EGPA) のほか結節性多発動脈炎 (PAN)、悪性関節リウマチ (MRA) が含まれる。AAV の 3 疾患に関しては、昨年 2022 改訂 ACR/EULAR 分類基準が策定された。本分科会の研究目的は、これらの対象疾患における分類基準の検証や臨床調査個人票の解析、臨床試験について他分科会や AMED 班とも協力し、これらの各疾患の診療実態を解明することで、診療水準の向上と普及啓発を図ることを目的とする。小児血管炎も 2017 年度より難治性血管炎班の調査対象疾患に加わり、当分科会でも取り扱う。血管炎の自然歴・予後因子の解明と新規治療開発を目指す血管炎前向きコホート研究 (難病プラットフォーム研究 ; RADDAR-J[22]) にも全面的に協力する。

#### B. 研究方法

3 年間を通じて、①2022 改訂 ACR/EULAR 分類基準の診断に関する検証、②JPVAS 前向きコホート研究の中間解析、③ANCA 関連血管炎患者における間質性肺炎の診療実態・診断・治療・予後等に関する検討 (AAV-ILD 研究)、④診療実態調査研究 (臨床

調査個人票、RemIRIT 研究データベース)、⑤ANCA 関連血管炎の新規バイオマーカー検索、⑥MPA/GPA に対するトシリズマブの有効性、安全性、薬物動態に関する医師主導治験 (AAV-TCZ 試験) への協力、⑦EGPA ガイドラインの策定、⑧PAN 全国疫学調査、⑨新規治療薬であるアバコパンについてのレジストリ研究などの課題を進める。

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

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

③AAV-ILD 研究 (坂東、坂本) : ANCA 関連血管炎患者における間質性肺炎の診療実態や診断、治療、予後などに関して症例の集積方法、解析すべき項目、解析方法を検討していく。リツキシマブやア

バコパンの間質性肺炎への効果の検討や解決すべき臨床上の重要事項を抽出する。

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

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

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

⑦EGPA ガイドラインの策定（佐田、原）：2020 年に発刊した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療の手引きの改訂方針に基づき、スコアピングレビューを行い、改訂版の公表を行う。

⑧PAN 全国疫学調査（南木）：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する。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、解析を行う。

⑨C5a 受容体阻害薬のレジストリ構築：C5a 受容体阻害薬の使用実態調査として、「全国アバコパンレジストリ研究」を立ち上げ、全国規模のレジストリデータベースを構築する（安倍、佐田、長坂、坂東、廣村、土橋/ スーパーバイザー：猪原、Peter Merkel、Joanna Robson）。

（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行われている。

## C. 研究結果

①2022 改訂 ACR/EULAR 分類基準の診断に関する検

証

本邦における 2022 改訂 ACR/EULAR 分類基準の検証を報告した。また、各領域の専門医で構成された班員の意見を集約し ACR/EULAR 分類基準の日本語版を作成した。

②JPVAS 前向きコホート研究の中間解析

④RemIRIT 研究データベースの解析

⑦EGPA ガイドラインの策定

⑧PAN 全国疫学調査

⑨全国アバコパンレジストリ研究

上記の研究課題についての詳細は、それぞれの分担研究報告書を参照。

上記以外の研究においても、現在予備的評価やデータ収集、解析が行われている。

## D. 考察

分類基準の診断に関する検証や各研究の解析のための準備が進んでいる。本分科会における研究成果が、今後の診療レベルの向上に大きく貢献することが期待される。本研究班では各疾患領域の代表者を決定し、他の分科会や AMED 班などとも連携を取りながら、研究計画に沿った各研究目標の達成を目指す。

## E. 結論

本研究の着実な実践を通じて、難治性血管炎の実態解明と普及啓発が進み、診療水準と予後の向上の実現が期待できる。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

・ 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 Dec 22;34(1):144-150.

2. 学会発表

特記すべきことなし。

H. 知的財産権の出願・登録

特記すべきことなし。

## JPVAS 血管炎前向きコホート研究

研究分担者 樋口智昭 東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野（寄附部門講師）

○ 研究要旨 血管炎は多臓器障害を引き起こす難病であり、その治療法は未だ確立されていない。この疾患の診断が遅れがちであり、重大な臓器損傷を引き起こすことがある。本研究では、難治性血管炎に対する長期的な患者レジストリを立ち上げ、顕微鏡的多発血管炎性肉芽腫症（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）、巨細胞性血管炎（GCA）、高安動脈炎（TAK）の5つの疾患における患者の臨床情報を集積し、自然歴や予後因子を解明することで、将来的に新しい治療法の開発に貢献することにある。2024年3月までの症例登録数は309例であり、各疾患についてベースラインデータの解析を行なった。詳細な解析は今後行っていくが、本レジストリの解析が、日本人血管炎患者独自の特徴を解明することが期待できる。

### A. 研究目的

血管炎は血管壁の炎症を基盤としてもたらされる多臓器障害性の難病で、その治療法は依然として確立していない。稀少疾患であるため、しばしば診断が遅れ、心血管系、腎、肺、神経系、感覚器系などの重要臓器に障害を来し重篤となる。このような難治性病態の克服には、現時点での診療・治療実態、短期・長期予後と問題点、およびそれらに関連する因子等を明らかにし、病因・病態研究を可能にする患者レジストリが必要である。血管炎疾患が稀少疾患であることを考慮すると、患者レジストリを用いて十分な研究成果を上げるためには、難治性血管炎調査研究班（JAVAS）が中心となり、長期に亘って全国規模の多施設共同研究を遂行することが必要不可欠である。近年、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）が提供を開始した難病プラットフォームを利用することにより難病の長期安定したレジストリ運用が可能になったため、本研究を開始することとした。

本研究の目的は、血管炎疾患のうち、顕微鏡的多発血管炎性肉芽腫症（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）、巨細胞性血管炎（GCA）、高安動脈炎（TAK）の5つの疾患における患者の臨床情報を集積し、持続的・長期的に評価項目の検討を行うことで、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ことである。

本研究では、指定難病の臨床調査個人票データ、長期的予後に関するデータ、患者背景に関するデータ、治療に関するデータ、生体試料などを難病プラットフォームを用いて長期的に連動させる。

また、本研究では、血管炎疾患患者の症例集積体制を確立し、患者背景、生活環境、生活状況、血管炎の症状及び治療歴等を追跡調査するとともに、バイオレポジトリ用検体及びゲノムDNA検体を可能な限り収集する。多くの臨床情報の収集を行い、各省庁、機関等とも連携することで、血管炎疾患の自然歴が解明され、病因・病態の理解と治療法開発が促進されると期待できる。

### B. 研究方法

本研究は多施設共同レジストリ研究である。被登録者の選択基準は、MPA、GPA、EGPA、GCA、TAKに

おける厚生労働省の診断基準で診断され、(Definite または Probable)、かつ文書で研究参加への同意が得られた患者とした。本研究は、図1のフローに従い、①～⑧の順序で実施する。

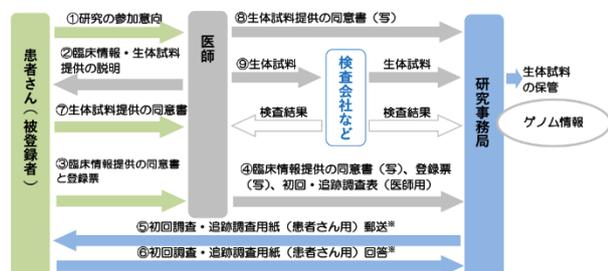


図1 本研究のデータ収集フロー

本研究の被登録者の登録期間は永年、データ収集追跡期間は10年とする。データ収集のタイミングは、同意取得時、6ヶ月後、12ヶ月後、以後12ヶ月毎とする。また、同意取得時にゲノムDNAを収集し、同意取得時と6ヶ月後に保存血漿を収集する。

担当医師は、中央倫理審査委員会（中央倫理審査委員会に依頼できない施設では所属する医療機関の倫理審査委員会）に審査を依頼し、研究実施について研究機関の長の許可を得る。（倫理面への配慮）

本研究は「ヘルシンキ宣言」の倫理的精神に基づき、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、研究実施計画書を遵守して実施する。

### C. 研究結果

2020年9月からデータ収集を開始し、2024年3月末時点での累計症例登録数は、MPA132例、GPA42例、EGPA58例、GCA58例、TAK40例であり、合計309例となった。

今回は、2023年10月までに登録された、MPA112症例、GPA38症例、EGPA34症例ベースラインデータの解析を行なった。なお、各データについては断りのない限り平均±標準偏差、または患者数（%）で示す。

#### 1) MPA症例のベースラインデータ

登録時年齢は72.8歳±11.9、女性72例（64.3%）、

平均体重53.3kg±11.1であった。急速進行性糸球体腎炎を61例（54.5%）、間質性肺炎を73例（65.2%）で認めた。抗体陽性割合は、MPO-ANCA陽性107/112例（95.5%）、PR3-ANCA陽性は12/107例（11.2%）、抗GBM抗体2/67例（3.0%）であった。診断については、厚労省分類基準Definite(a)25.5%、Definite(b)23.6%、Probable(a)0%、Probable(b)50.9%であった。EMEAでの分類は全例満たした。治療については、ステロイドパルス療法が32例（35.6%）で施行され、平均経口プレドニゾロン（PSL）投与量は37.6mg/日±16.6であった。67例（74.4%）が免疫抑制剤または生物学的製剤を投与され、内訳は、リツキシマブ38例（56.7%）、シクロホスファミド大量静注療法17例（25.4%）、経口シクロホスファミド2例（3.0%）、アザチオプリン20例（29.9%）、ミコフェノール酸モフェチル1例（1.5%）、メトトレキサート1例（1.5%）、その他13例（19.4%）であった。

#### 2) GPA症例のベースラインデータ

登録時年齢は71.5歳±10.96、女性25例（65.8%）、平均体重52.36kg±13.5であった。急速に進行する腎不全を8例（21.1%）、胸部画像所見を30/37例（81.1%）で認めた。抗体陽性割合は、MPO-ANCA陽性26/36例（72.2%）、PR3-ANCA陽性は14/34例（41.2%）、抗GBM抗体0例（0%）であった。診断については、厚労省分類基準Definite(a)34.2%、Def

inite(b)28.9%、Definite(c)0%、Probable(a)23.7%、Probable(b)2.6%、Probable(c)2.8%であった。EMEAでの分類は全例満たした。治療については、ステロイドパルス療法が12/33例（44.8%）で施行され、平均経口プレドニゾロン（PSL）投与量は49.9mg/日±15.5であった。24/31例（77.4%）が免疫抑制剤または生物学的製剤を投与され、内訳は、リツキシマブ12例（38.7%）、シクロホスファミド大量静注療法6例（19.4%）、アザチオプリン5例（16.1%）、ミメトトレキサート2例（6.5%）、シク

ロスボリン1例(3.2%)、その他4例(12.9%)であった。

### 3) EGPA症例のベースラインデータ

登録時年齢は60.6歳±12.9、女性22例(54.7%)、平均体重52.9kg±9.2であった。胸部画像所見ありを13/32例(40.6%)で認めた。抗体陽性割合は、MPO-ANCA陽性18/33例(54.5%)、PR3-ANCA陽性は4/33例(12.1%)であった。診断については、厚労省分類基準Definite(a)38.2%、Definite(b)55.9%、Probable(a)2.9%、Probable(b)0%であった。EMEAでの分類は全例満たした。治療については、ステロイドパルス療法が13例(44.8%)で施行され、平均経口プレドニゾロン(PSL)投与量は43.0mg/日±18.0であった。24例(83.3%)が免疫抑制剤または生物学的製剤を投与され、内訳は、シクロホスファミド大量静注療法20例(83.3%)、経口シクロホスファミド2例(8.3%)、メボリズマブ16例(66.7%)、アザチオプリン12例(50.0%)、ガンマグロブリン大量静注療法2例(8.3%)、メトトレキサート2例(8.3%)、リツキシマブ2例(8.3%)その他2例(8.3%)であった。

### D. 考察

○我が国の多施設共同研究のベースラインデータとしてRemIT-JAV研究ANCA関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究(Remission Induction Therapy in Japanese patients with ANCA-associated Vasculitides)がある。この研究には、156例の登録が行われ、その内訳はMPA78例、GPA33例、EGPA14例であった。RemIT-JAV研究とのベースラインデータの比較を行うと、今回登録された症例では、GPA症例でMPA-ANCA陽性例が72.2%とさらに高く、日本人GPA患者でMPO-ANCA陽性者の方がPR3-ANCA陽性者よりも多い傾向がより鮮明となった。詳細な解析は今後行っていくが、本レジストリの解析が、日本人血管炎患者特有の特徴を解明することが期待できる。

### E. 結論

2020年9月から開始したJPVAS血管炎前向きコ

ホート研究について、2023年10月までに登録された、MPA112症例、GPA38症例、EGPA34症例ベースラインデータの解析を行なった。今後さらに症例が追加され、詳細な解析が行われることで、血管炎疾患の自然歴や予後因子が解明されるだけでなく、日本人血管炎患者特有の特徴の解明につながることを期待される。

### F. 健康危険情報

なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

・Fujisaki M, Higuchi T, Konda N, Hirahara S, Watanabe K, Yamada R, Motoyama R, Yamaguchi R, Katsumata Y, Kawaguchi Y, Harigai M. Development of microscopic polyangiitis following idiopathic pleuroparenchymal 1 fibroelastosis: A case report. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2023 Dec 29;8(1):141-144.

・Sada KE, Nagasaka K, Kaname S, Higuchi T, Furuta S, Nanki T, Tsuboi N, Amano K, Dobashi H, Hiromura K, Bando M, Wada T, Arimura Y, Makino H, Harigai M. Evaluation of Ministry of Health, Labour and Welfare diagnostic criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis compared to ACR/EULAR 2022 classification criteria. *Mod Rheumatol.* 2024 Mar 28;34(3):551-558.

・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*. 2023 Aug 25;33(5):982-989.

・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*. 2023 Jan 3;7(1):154-159.

## 2. 学会発表

大島 恵, 渡部 龍, 西岡 典宏, 佐田 憲映, 長坂 憲治, 秋山 光浩, 安東 泰希, 井上 嘉乃, 大西 輝, 木田 節,

酒井 亮太, 中林 晃彦, 樋口 智昭, 武藤 智之, 脇 大輔, 矢嶋 宣幸, 田村 直人, 要 伸也, 針谷 正祥. ANCA 関連血管炎に対するアバコパンを含む新規治療 ANCA 関連血管炎診療ガイドライン改訂のためのシステマティックレビュー. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2024.

H. 知的財産権の出願・登録  
なし

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

研究分担者 長坂憲治 東京医科歯科大学膠原病・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) に対するリツキシマブ (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 ヶ月から 2 年までのデータを解析した。寛解導入治療として RTX を投与された 75 例のうち、観察期間中に 56 例 (74. 7%) が寛解を達成した。このうち 11 例 (19. 6%) が再燃した。5 例が重症再燃、軽症再燃とその他の再燃が各々 3 例であった。6 カ月以降 2 年までの間には、24 件の SAE が 12 例で認められ、発生率は 100 人年あたり 30. 4 であった。6 カ月以降に SAE が発生した 12 例のうち、6 カ月以降に RTX が投与されていたのは 4 例であり、6 件のイベントが発生した。最多は感染症で、3 例 4 件であった。6 カ月以降の死亡は 2 例であった。以上から、MPA および GPA に対する RTX の 2 年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) は小型血管を病変の主座とする壊死性血管炎である。MPA、GPA はかつて致死性であったが、グルココルチコイド (GC) の使用とシクロホスファミド (CY) の併用治療の開発により生命予後は大幅に改善した。しかし、再燃率の高いこと、治療に伴う合併症が問題となっている。

リツキシマブ (RTX) は B 細胞除去を作用機序とする薬剤であり、寛解導入治療では CY に、寛解維持治療ではアザチオプリン (AZA) にかわる薬剤として開発され、RTX は MPA、GPA 治療の中心的な薬剤として位置づけられるようになってきた。

本邦でも RTX は保険適用となっているが、有効性と安全性を目的とした治験は行われていない。

このような背景から、本研究班では RTX で治療を行った MPA、GPA を対象に観察研究 (RemIRIT) を行ってきた。RemIRIT の 6 カ月までの結果では、2 つの重要な情報が得られた。まず、RTX 使用で寛解に関連する因子はなかったものの、非寛解群は寛解群と比べて、重篤合併症、重篤感染症、死亡が有意に多かった。また、重篤感染症のリスク因子として、75 歳以上、肺合併症が挙げられた。

今回は、2 年間の有効性と安全性を報告する。

### 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。主要アウトカムは寛解到達率とし、少なくとも 1 カ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。

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。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. 6 カ月以降の治療

寛解導入治療で RTX を投与され 6 カ月以降に観察を継続した 57 例のうち 35 例 (61%) が RTX を投与された。一方で、22 例 (39%) は RTX が投与されなかった。

RTX の投与パターンは非常に多様であった。6 カ月ごとの定期的な RTX 投与は 3 通りであった。第一に、6 カ月ごとに 375/m<sup>2</sup> mg または 500mg の 1 回投与が最多 (n = 15) であった。第二に、10 例は 6 カ月ごとに RTX の 375/m<sup>2</sup> mg または 500 mg を 2 回ずつ投与された。第三のパターンは、6 カ月ごとに 1000 mg を 1 回投与するレジメンであった (n = 1)。このほか、9 カ月ごとに 375/m<sup>2</sup> mg または 500 mg の 1 回投与をするパターン (n = 3)、12 カ月毎に 375/m<sup>2</sup> mg のパターン (n=1) もみられた。その他、5 例は不定期に RTX が投与され、このうち 1 例は初回寛解達成後に RTX は投与されておらず、再燃後に RTX が投与された。

6 カ月までに重篤有害事象 (SAE) のなかった 45 例のうち 38 例 (78 %) が 6 カ月以降に RTX を投与された。一方、6 カ月までに SAE が発生した 12 例では 6 カ月以降に RTX 投与された症例は 2 例 (17%) であり、この群では RTX が投与された割合が有意に少なかった (p=0.001)。同様に、6 カ月までに重篤感染症 (SI) のなかった 51 例では、35 例 (69%) に RTX が投与されたが、6 カ月までに SI が発生した 6 例では 6 カ月以降に RTX 投与された症例は一例もなく、両者の差は有意であった (p=0.002)。

GC 投与量は 6 カ月以降、緩徐に減少した。各 visit におけるプレドニゾロン (PSL) 換算の中央値 (四分位範囲) は、6 カ月では 10 (7.125-10) mg/日、12 カ月では 7 (5-8.5) mg/日、18 カ月では 7 (4-7) mg/日、24 カ月では 5 (3-5.25) mg/日であった。

6 カ月以降、21 例が免疫抑制薬を使用しており、3 例は合計 5 回薬剤を変更した。RTX 継続例 (n=35) のうち 9 例が免疫抑制薬を併用し、その内容は AZA6 例、メトトレキサート (MTX) 2 例、タクロリムス (TAC) 2 例、ミゾリビン (MZB) 1 例であった。6 カ月以降に RTX が投与されなかった患者 (n=22) では、12 例の患者が免疫抑制薬を併用し、その内容は AZA8 例、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) 3 例、MTX2 例、MZB1 例であった。

寛解維持治療で RTX を開始した 4 例では、3 例が RTX

を継続した。2 例は 6 カ月ごとに 375/m<sup>2</sup> mg または 500 mg を 1 回投与、1 例は 6 カ月ごとに 1000 mg を 1 回投与された。GC 投与量 (PSL 換算) の中央値 (四分位範囲) は、6 カ月では 10 (8.25-11.25) mg/日、12 カ月では 8 (5.75-9.25) mg/日、18 カ月では 6.5 (5-7.5) mg/日、24 カ月では 6 (4-7) mg/日であった。RTX を継続した 3 例のうち 1 例が AZA、1 例が MZB を併用していた。

### 2. 主要評価項目

寛解導入で RTX を使用した 75 例では、6 カ月までに 53 (70.7 %) が寛解を達成し、6 カ月以降に 3 例が寛解を達成した。観察期間中には、56 例 (74.7%) が寛解を達成した。各 visit における寛解者の GC 投与量 (PSL 換算) の中央値 (四分位範囲) は 6 カ月では 9.5 (7.5-10) mg/日、12 カ月では 6 (5-8) mg/日、18 カ月では 5 (4-7) mg/日、24 カ月では 5 (3-5) mg/日であった。

### 3. 副次評価項目

#### 1) 再燃

寛解を達成した 56 人のうち 11 例 (19.6 %) が再燃した。2 例は 6 カ月までの再燃であった。寛解から再燃までの期間は中央値 (四分位範囲) で 189 日 (151-368) であり、再燃 11 例のうち 8 例 (73%) が寛解後 1 年以内に再燃した。5 例が重症再燃、軽症再燃とその他の再燃が各々 3 例であった。再燃および持続寛解の患者間で、背景因子および寛解後の RTX 投与状況に差は見られなかった。再燃の 11 例のうち、7 例は再び寛解となった。3 例は非寛解、1 例は転院のため観察中止した。

寛解維持で RTX を開始した 4 例は、再燃はなかった。

#### 2) 重篤有害事象

寛解導入で RTX を使用した 75 例では、観察期間において、33 例 62 件の SAE が認められ、発生率は 100 人年あたり 54.8 であった。11 例が死亡し、死亡率は 100 人年あたり 9.6 であった。SAE の多くは最初の 6 カ月間で発生し、24 例 38 件の SAE が認められ、発生率は 100 人年あたり 117.3、死亡は 9 例であった。一方で、6 カ月以降 2 年までの間には、12 例 24 件の SAE が認められ、発生率は 100 人年あたり 30.4 であった。6 カ月以降に SAE が発生した 12 例のうち、6 カ月以降も RTX が投与されていたのは 4 例であり、6 件のイベントが発生した。最多は感染症で、3 例 4 件であった。一方、残りの 8 例は 6 カ月以降に RTX の投与がないにもかかわらず SAE が発生した。6 カ月以降の死亡は 2 例であり、1 例は 6 カ月以降に発生した感染症により、1 例は 6 カ月までに

発生した大腸癌により死亡した。

SIは8例12件であった。SIの発生率は6カ月までは100人年あたり64.8であったが、6カ月から24カ月までは100人年あたり14.6であった。6カ月以降に発生したSIでは、帯状疱疹、細菌性肺炎が各々3例で最多であった。このうち、6カ月以降にRTXが投与された患者(n=35)でみられたSIは3例であり、2例は帯状疱疹であった。残りの1患者では、フォーカス不明の感染症と敗血症性ショックが別々の時期に発生した。

寛解維持治療でRTXを開始した4例では、6カ月以降に2例3件のSAEが認められた。1例は帯状疱疹、1例(2件)は尿路上皮癌であった。

#### D. 考察

日常診療下において、日本人のMPA・GPAに対するRTXの有効性と安全性を2年間にわたって観察した。本研究開始時とは異なり現在ではRTX使用環境も整い、ANCA関連血管炎診療ガイドライン2023(AAV-CPG2023)では寛解導入、寛解維持治療でのRTX使用が提案(弱い推奨)された。しかし、本邦の臨床現場においてRTXの多数例の検討は少ないことから、本研究の結果は臨床医にとって有用な情報となる。6カ月以降のRTXの投与パターンは多様であった。その要因として、まず、寛解維持期におけるRTX使用法は日本の添付文書では規定されていない。また、研究開始時にはRTXの投与パターンに関する研究がなかったことがあげられる。フランスからの一連の臨床研究、わが国の改訂されたAAV-CPG2023ではRTXによる維持治療が提案されたことから、今後RTX投与パターンは標準化されていくと思われる。一方で、39%は6カ月以降にRTXが投与されなかった。この点、6カ月までにSAE、SIがあると6カ月以降のRTX投与割合は有意に少なかった。SAE、SIが合併した症例において、その後のRTX投与の安全性が確保されるかどうかは明らかではない。一方、寛解導入治療と寛解維持治療では併用するGC投与量、MPA/GPAの疾患活動性が明らかに異なる。寛解導入治療でSAE、SIが発生した症例に対して寛解維持治療でRTXを再使用することの安全性については、今後の課題である。

2年間の観察期間中に74.7%が寛解を達成した。また、寛解達成後のGC投与量は6年前に行われた本研究班のコホート研究よりも各visitでおおよそ2mg/日減っていた。従って、本邦でもGC減量スピードが速まったのかもしれない。寛解割合について、RTXが使用されたRCTをみると、RAVE試験では67%、

LoVAS試験では70%であったので、寛解割合は本研究のそれと同程度であったといえる。

一方、本研究では観察期間中に19.6%の症例が再燃した。GPAは再燃が多いため、MPAが多く含まれる本邦の研究と比較する必要がある。本研究が以前に行った観察研究では23%、本邦で行われたLoVAS試験では15%であったので、本研究と大きな違いはなかった。本研究では再燃有無でエントリー時における背景因子に差はみられず、また、6カ月以降のRTX使用有無による再燃割合の差もなかった。この結果はRTXを用いた維持治療を否定するものではなく、主治医が再発リスクが低いと判断した症例にはRTXによる維持治療を行わなかったという、適用バイアスなのかもしれない。RTX終了後は3年で35%、5年で54%が再燃するとする報告があるため、必要性の高い症例ではRTXの継続が必要であろう。

6カ月以降もSAEが発生したが、発生率は開始後6か月までと比較して4分の1まで低下した。SAEの内訳では感染症が最多であるが、消化管穿孔、心血管イベントなど非感染のSAEも複数認められた。6カ月以降にRTX投与のない症例にもSAEが発生していることから、RTX以外の要因もSAE発生に寄与している可能性がある。実臨床においてはGCの速やかな減量と総投与量の抑制が、SAE減少をもたらす可能性がある。

SIは6カ月以降も重要な問題であるが、発生率はSAE同様、6カ月までの発生率と比較して4分の1以下となった。また、6カ月以降もRTXを使用し6カ月以降にSIが発生した3例のうち1例が敗血症性ショックで死亡したが、2例は帯状疱疹であったこと、海外の観察研究結果を考慮すると、治療開始6カ月までと比較して6カ月以降は生命の脅威となるSIは少ないと考えられる。

寛解維持治療でRTXを開始した4例では再燃はなく、SAEはみられたものが死亡例はなかった。また、寛解導入でRTXを使用し6カ月以降もRTXを使用した35例ではSIが少なかった。6カ月以降のRTX使用例では6カ月までのSAE、SI経験例は2例、0例でと少数例であったことから、6か月までにSAEあるいはSIがないことは、RTXの維持治療を安全に行うための基準となることを示しているかもしれない。

#### E. 結論

2年間の実臨下で、RTXによる寛解は74.7%、再燃は19.6%であった。SAE、SIは開始6カ月までに多

くが発生するが、6カ月以降は4分の1まで低下した。SIのリスク因子を有する症例におけるリスク軽減策の開発が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・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 antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Effectiveness and safety in the first 6 months. *Mod Rheumatol.* 2023;33:1117-1124.

2. 学会発表

・なし

H. 知的財産権の出願・登録

なし

## 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症治療の手引きの改訂

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  
研究分担者 原 章規 金沢大学 医薬保健研究域医学系 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 土橋 浩章 香川大学 医学部 准教授

研究要旨 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症治療の手引き改訂版の作成の必要性について検討するため、スコーピングレビューを行った。スコーピングレビューの結果、改訂すべきCQおよび新規CQ候補が見つかったため2026年の発刊に向けて改訂作業を行うことを決定した。改訂のための統括委員会・パネルを編制し、第一回パネル会議を開催し、新規のCQとしてシステマティックレビューを行うCQ2つを決定した。

### A. 研究目的

2020年に本研究班が中心となって、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)の治療手引きを発刊した。当該手引きにて、改訂のタイミングとして「3年後または臨床的に重要な推奨事項を修正する必要性が考えられる場合にはそれより早い時期であっても協議を行う旨が記載されており、2020年の発刊から3年を経た時点となったため改訂の必要性について検討することとした。

### B. 研究方法

2020年の手引き作成時以降のEGPA診療に関する臨床研究についてスコーピングレビューを行い、ランダム化比較試験(RCT)、比較のある観察研究について評価をし、ポストホック解析を含む3つのRCTと複数の比較のある観察研究を同定したため、2026年の改訂版公表に向けて、改訂作業を行うこととなった。

今回の治療の手引き改訂作業にあたっては、可能な限りMindsの診療ガイドライン作成マニュアル2020に準拠して作成する方針とした。

改訂のための組織として、まず統括委員会を編制し、作成方針やパネルの編制について協議を行うこ

ととした。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究ではないため倫理面への配慮は必要ない。

ただし、利益相反についてはMindsの診療ガイドライン作成マニュアルの記載に準じて適切に管理を行う。

### C. 研究結果

統括委員会は5名のメンバーで組織した(表1)。治療の手引き改訂作業にあたり、Mindsの診療ガイドライン作成マニュアル2020に準拠して、改訂パネルを編制することとして、専門分野が偏らないように6名のメンバーを選出した(表1)。

第一回統括委員会にて、今回の改訂作業でシステマティックレビュー(SR)を行うクリニカルクエスション(CQ)は、前回手引きの発刊以降で報告されたRCTを基本とすることとした。アウトカムの候補は、顕微鏡的多発血管炎・多発血管炎性肉芽腫症診療ガイドライン2023年で採用されているアウトカムを提案することとした。

第一回パネル会議では、統括委員会から提案され

たアウトカムに加えて、「ステロイドの減量効果」についてもアウトカムとして加える提案があり、他のパネルメンバーからも同意が得られたため採用することと決定した。会議後の投票結果にて「重要なアウトカム」として加えた(表2)。

スコーピングレビューの結果、「ベンラリズマブとメポリズマブの有効性を比較した RCT」と「メポリズマブの有効性を評価する RCT のポストホック解析」が対象として挙げたが、ポストホック解析の研究はランダム化の前提が維持されていない解析のみであったため SR 対象から除外した。比較のある観察研究の中から、EGPA 診療におけるリツキシマブの位置づけを記載することの重要性がパネルで共有され、また、RCT が学会で報告されている現状も踏まえて、リツキシマブの有効性を評価するための CQ を取り上げ SR 対象とすることとした (表3)。

またそれ以外の臨床課題については、アルゴリズムへの記載または解説文の中で取り上げる予定とした。

#### D. 考察

EGPA は希少疾患であり、診療に必要とされる臨床的な課題を解決するための RCT は不足している。これらの臨床課題に対して今後 RCT が実施される可能

性は低く、比較の質の高い観察研究やエキスパートのコンセンサスで臨床現場での治療選択肢について補足する必要がある。

#### E. 結論

EGPA 診療の手引き改訂作業を開始した。2024 年度は、選択した CQ ごとに SR チームを編制し、SR を実施、SR 結果資料を基に、パネルでの推奨案作成を予定している。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録

なし

### 1. 実施体制

【統括委員会】		【改訂パネル】	
香川大学	土橋 浩章	杏林大学	駒形 嘉紀
青梅医療センター	長坂 憲治	岡山大学	松本佳則
高知大学	佐田 憲映	相模原病院	関谷 潔史
金沢大学	原 章規	埼玉医科大学	倉沢 隆彦
順天堂大学	田村 直人	千葉大学	古田 俊介
		佐賀大学	小池 春樹

### 2. 採用アウトカム

【重大なアウトカム】	【重要なアウトカム】
死亡	無再燃寛解維持率（再燃率）
寛解または主症状の改善	QOL
寛解維持	VDI
重篤有害事象（重篤感染症など）	ステロイドの減量効果

### 3. SR 対象 CQ

- EGPA に対してメボリズマブとベンラリズマブのいずれが推奨されるか？
- EPGA に対して通常レジメンとリツキシマブレジメンのいずれが推奨されるか？

## 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。一次調査の結果、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、男女比は 1:1.2 であった。PAN の推定有病率は 100 万人あたり 17.4 人 (14.3~21.4 人) と推計された。この疫学調査により、本邦における PAN の患者数と男女比が明らかになった。

### A. 研究目的

○ 本邦においては、結節性多発性動脈炎 (PAN) は、厚生労働省により定められた指定難病に含まれており、2020 年度の登録患者は 2,347 人であった。しかしながらその登録基準は重症度分類の 3 以上であり、寛解例などは含まれず、PAN 全ての患者は登録されていない。また、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ていった経緯より、2005 年までは PAN は MPA と共に PN として登録されていた。そのため、以前より PAN に登録されている患者に MPA が含まれている可能性もある。これらの理由より、本邦における PAN の患者数は指定難病の登録数とは異なると考えられる。

○ 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。しかし、上述の理由により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 の患者数、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。

(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た後に施行した。

### C. 研究結果

○ 本邦の 15,652 の病院のうち、一次調査を 4,148 施設 (膠原病内科: 1,517、神経内科: 871、皮膚科: 938、小児科: 822 施設) に送付し、うち 2235 施設から回答が得られた (全体の回答率 53.9%。膠原病内科: 44.4%、神経内科: 52.2%、皮膚科: 53.7%、小

児科：73.2%)。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 名であり、患者数の男女比は 1:1.2 であった。診療科別では、膠原病内科：668 人、神経内科：43 人、皮膚科：142 人、小児科：15 人であった。

○ 上記の結果より、推計患者数を算出したところ、全国の PAN 患者数は 2,200 人 (95%信頼区間：1,800-2,600) と推計され、診療科別には膠原病内科、神経内科、皮膚科、小児科がそれぞれ 1,600 人 (1,300-1,900)、330 人 (20-640)、320 人 (220-430)、20 人 (10-30) であった。

○ 日本の人口から、日本における PAN の推定有病率は 100 万人あたり 17.4 人 (14.3~21.4 人) と計算された。

#### D. 考察

○ 本研究は、日本の PAN 患者数を推定した初めての全国疫学研究である。これまでの世界各国、各地の疫学調査では、PAN の推定有病率は、100 万人当たり 0~33 人であった。これらの多くの研究は、本研究と比較して患者数が少なく、また、用いた診断基準も異なり、地域差も結果の違いに影響している可能性がある。本研究は最も大規模な解析である。

○ 本研究における男女比は 1:1.2 であった。これは、我々が 2013 年から 2014 年にかけて新たに臨床調査個人票に登録された PAN 患者 178 人を解析して得られた男女比 1:1.1 と同様であった。

○ 本調査の結果から推定される PAN 患者数は 2,200 人であり、2020 年度の重症 PAN 患者として指定難病に登録されている 2,347 人とほぼ同数であった。指定難病には、重症指定基準を満たさない軽症患者や寛解患者、また経済的有益性が無いなどの理由で登録されなかった患者もいる可能性がある。しかし、本研究からの推定患者数は、予想に反して指定難病登録患者数とほぼ同数であった。指定難病登録には、MPA 患者が PAN 患者と混在している可能性がある。本研究では、医師により PAN と診断され、厚生労働省の基準を満たす患者を対象とした。したがって、PAN 患者数は正確な推定値であると考えられる。

○ 診療科ごとの患者数については、推定患者数の約 70%が膠原病内科で治療を受け、神経内科と皮膚科の患者数はそれぞれ 15%であった。小児科医が治療を受けている患者は推計で 20 人であり、小児 PAN 患者はまれであることを示唆している。

○ 本研究のリミテーションを以下に記載する。PAN 患者はさまざまな診療科で治療されるため、一部の患者は本調査対象診療科以外の診療科で治療を受けていると考えられ、患者数が過小評価された可能性がある。逆に、患者によっては複数の診療科で診察を受け、二重にカウントされている可能性を否定出来ない。さらに、すべての病院から回答が得られたわけではないため、得られた結果は施設による偏りの影響を受けた可能性がある。さらに、診療所はこの調査には含まれていないため、患者数を過小評価した可能性がある。しかし、難治性疾患患者の多くは、大規模病院で継続的に診断・治療される傾向にあり、診療所でフォローアップされる患者は少ないと考えられる。

#### E. 結論

○ この疫学調査により、本邦における PAN の患者数と男女比が明らかになった。今後二次調査の解析、報告を進めていく。

#### F. 健康危険情報

○ なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Hideto Kameda, Keiichiro Nishida, Toshihiro Nanki, Akira Watanabe, Yukiya Oshima, Shigeki Momohara. Safety and Effectiveness of Certolizumab Pegol in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis: 3-year Results from a Post-Marketing Surveillance Study. *Mod. Rheumatol.* (in press)
- Shotaro Masuoka, Junko Nishio, Soichi Yamada, Kosuke Saito, Kaichi Kaneko, Makoto Kaburaki, Nahoko Tanaka, Hiroshi Sato, Sei Muraoka, Mai Kawazoe, Satoshi Mizutani, Akiko Ishii-Watabe, Shinichi Kawai, Yoshiro Saito, Toshihiro Nanki. Relationship between the lipidome profile and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Inflammation.* (in press)
- Mai Kawazoe, Toshihiro Nanki, Keigo Saeki, Hideki Ishikawa, Yoshikazu Nakamura, Soko Kawashima, Shuichi Ito, Masanari Kodera, Naoko Konda, Shinya Kaname, Masayoshi Harigai. Nationwide epidemiological survey of polyarteritis nodosa in Japan in 2020. *Mod.*

Rheumatol. (in press)

• Shotaro Masuoka, Takashi Tanaka, Miwa Kanaji, Karin Furukawa, Keiko Koshiba, Zento Yamada, Eri Watanabe, Mai Kawazoe, Shun Ito, Ayako Fuchigami, Toshihiro Nanki. A case of systemic lupus erythematosus in a patient with Noonan syndrome with recurrent severe hypoglycemia. *Mod. Rheumatol. Case Rep.* (in press)

• Ken-ei Sada, Kenji Nagasaka, Shinya Kaname, Tomoaki Higuchi, Shunsuke Furuta, 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. Evaluation of Ministry of Health, Labour and Welfare diagnostic criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis compared to ACR/EULAR 2022 classification criteria. *Mod. Rheumatol.* (in press)

• Mai Kawazoe, Toshihiro Nanki. Comparison of efficacy of continuous mycophenolate mofetil with sequential cyclophosphamide and tacrolimus as maintenance therapy for lupus nephritis. *Lupus.* 33(4): 319-327, 2024.

• Wataru Munakata, Koji Izutsu, Yuko Mishima, Hirokazu Nagai, Yuko Ishihara, Junji Suzumiya, Yuzuru Kanakura, Toshihiro Nanki, Takeshi Miyake, Atsuko Kawasaki, Tatsuya Yoshinaga, Kenichi Ishizawa. Dose-escalation part of Phase I study of single-agent mosunetuzumab in Japanese patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 53(10): 912-921, 2023.

• 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.* 34(1): 144-150, 2023.

• 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.* 34(1): 45-49, 2023.

• 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.* 34(1): 37-44, 2023.

• Mai Kawazoe, Junko Nishio, Wataru Hirose, Karin Furukawa, Toshihiro Nanki. Safety of SARS-CoV-2 mRNA vaccines and effects of immunosuppressive drugs on adverse reactions in patients with rheumatic diseases. *Eur. J. Intern. Med.* 115: 137-139, 2023.

• 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.* 33(3): 460-71, 2023.

• Mai Kawazoe, Kotaro Aoki, Wataru Hirose, Shotaro Masuoka, Toshihiro Nanki. Influence of immunosuppressive therapy on longitudinal changes in anti-SARS-CoV-2 spike protein antibodies after two doses of mRNA vaccines in patients with rheumatic diseases. *Eur. J. Intern. Med.* 113: 111-113, 2023.

## 2. 学会発表

- ・肥塚智、東陽子、坂井貴志、草野萌、加藤俊平、清水宏繁、坂本晋、増岡正太郎、栃木直文、岸一馬、南木敏宏、伊豫田明。急性増悪の既往がある顕微鏡的多発血管炎による間質性肺炎に合併した肺癌の1切除例。第197回日本肺癌学会関東支部学術集会。東京、2023/12。
- ・南木敏宏。シンポジウム 薬物治療の最前線 免疫/アレルギー 血管炎治療の最前線。第44回日本臨床薬理学会学術総会。神戸、2023/12。
- ・柴田寛子、西村和子、塚越絵里、石井明子、齋藤嘉朗、山田壯一、増岡正太郎、廣瀬恒、川合眞一、南木敏宏。日本人関節リウマチ患者におけるバイオ医薬品に対する抗薬物抗体の評価と臨床的影響に関する検討。第44回日本臨床薬理学会学術総会。神戸、2023/12。
- ・小柴慶子、西尾純子、増岡正太郎、金地美和、川添麻衣、渡邊萌理、村岡成、金子開知、古川果林、南木敏宏。RA患者の気道細菌叢の解析。第10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、2023/11。
- ・Mai Kawazoe, Kaichi Kaneko, Shotaro Masuoka, Soichi Yamada, Zento Yamada, Sei Muraoka, Karin Furukawa, Hiroshi Sato, Eri Watanabe, Keiko Koshiba, Izumi Irita, Miwa Kanaji, Toshihiro Nanki. Efficacy of romosozumab for glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatic diseases; a prospective study. 第87回アメリカリウマチ学会。San Diego, USA, 2023/11。
- ・Zento Yamada, Sei Muraoka, Mai Kawazoe, Wataru Hirose, Hajime Kono, Shinsuke Yasuda, Takahiko Sugihara, Toshihiro Nanki. Long-Term Effects of Abatacept on Arthritis and Atherosclerosis in Older vs Younger Patients with Rheumatoid Arthritis: 3-year Results of a Prospective, Multicenter, Observational Study. 第87回アメリカリウマチ学会。San Diego, USA, 2023/11。
- ・Daiki Sakai, Kaichi Kaneko, Karin Furukawa, Mai Kawazoe, Yasuo Matsuzawa, Toshihiro Nanki. Efficacy and safety of mepolizumab during maintenance therapy in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. 第87回アメリカリウマチ学会。San Diego, USA, 2023/11。
- ・田中崇、増岡正太郎、金地美和、古川果林、小柴慶子、山田善登、渡邊萌理、川添麻衣、西尾純子、南木敏宏。Noonan症候群に全身性エリテマトーデスを合併した一例。関東リウマチ。東京、2023/7。
- ・南木敏宏。教育講演、血管炎診療の現在と未来。全国疫学調査から見えてきた結節性多発動脈炎の今。第122回日本皮膚科学会総会。横浜、2023/6。
- ・Mai Kawazoe, Kotaro Aoki, Wataru Hirose, Shotaro Masuoka, Kaichi Kaneko, Junko Nishio, Eri Watanabe, Karin Furukawa, Miwa Kanaji, Toshihiro Nanki. Longitudinal serological study of anti-SARS-CoV-2 spike protein antibodies over time after two doses of mRNA vaccine in patients with rheumatic diseases: analysis of the effects of immunosuppressant therapy. ヨーロッパリウマチ学会。Milano, Italy, 2023/6。
- ・Junko Nishio, Hiroshi Sato, Eri Watanabe, Mai Kawazoe, Risa Wakiya, Soichi Yamada, Sei Muraoka, Shotaro Masuoka, Tomoki Hayashi, Satoshi Mizutani, Zento Yamada, Keiko Koshiba, Izumi Irita, Miwa Kanaji, Karin Furukawa, Nobuyuki Yajima, Hiroaki Dobashi, Wataru Hirose, Toshihiro Nanki. Analysis of microbiota in patients with systemic lupus erythematosus. 第15回International Congress on Systemic Lupus Erythematosus. Seoul, Korea, 2023/5。
- ・田中瑛介、金地美和、川添麻衣、田中崇、古川果林、小柴慶子、山田善登、増岡正太郎、渡邊萌理、西尾純子、南木敏宏。リウマチ性多発筋痛症に胸水および心嚢液貯留を認めた一例。第67回日本リウマチ学会総会。福岡、2023/4。
- ・増岡正太郎、西尾純子、山田壯一、川添麻衣、村岡成、金子開知、南木敏宏。関節リウマチ患者におけるリピドーム解析。第67回日本リウマチ学会総会。福岡、2023/4。
- ・渡邊萌理、西尾純子、山田善登、南木敏宏。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。第67回日本リウマチ学会総会。福岡、2023/4。
- ・田中崇、古川果林、川添麻衣、金地美和、小柴慶子、山田善登、渡邊萌理、増岡正太郎、西尾純子、南木敏宏。関節症状を伴わないが、白血球減少、抗CCP

抗体陽性、脾腫より、Felty 症候群が疑われた 1 例。

第 67 回日本リウマチ学会総会。福岡、2023/4.

・西尾純子、佐藤洋志、渡邊萌理、川添麻衣、脇谷理沙、山田壯一、村岡成、増岡正太郎、林智樹、水谷聡、山田善登、小柴慶子、入田泉、金地美和、古川果林、矢島宣幸、土橋浩章、廣瀬恒、南木敏宏。SLE 患者の腸内細菌叢の解析。第 67 回日本リウマチ学会総会。福岡、2023/4.

・川添麻衣、廣瀬恒、増岡正太郎、金子開知、西尾純子、渡邊萌理、古川果林、金地美和、南木敏宏。リウマチ性疾患患者における新型コロナウイルスワクチンの有効性及び安全性の検討。第 67 回日本リウマチ学会総会。福岡、2023/4.

・川添麻衣、西尾純子、廣瀬恒、古川果林、山田善登、金地美和、南木敏宏。新型コロナウイルスワクチン接種後のリウマチ性疾患の再燃および副反応に関する検討。第 67 回日本リウマチ学会総会。福岡、2023/4.

・川添麻衣、南木敏宏、小寺雅也、伊藤秀一、川嶋聡子、根田直子、要伸也、針谷正祥。結節性多発動脈炎の全国疫学調査結果。第 67 回日本リウマチ学会総会。福岡、2023/4.

・酒井大輝、金子開知、古川果林、川添麻衣、松澤康雄、南木敏宏。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) の維持治療におけるメボリズマブ (MPZ) のステロイド毒性の軽減効果の検討。第 67 回日本リウマチ学会総会。福岡、2023/4.

・山田善登、村岡成、川添麻衣、廣瀬恒、河野肇、保田晋助、神島保、南木敏宏。csDMARDs 効果不十分な高齢と若年の関節リウマチ患者におけるアバタセプト一年間投与の有効性と安全性の比較検討。第 67 回日本リウマチ学会総会。福岡、2023/4.

・廣瀬恒、針谷正祥、天野宏一、日高利彦、伊藤健司、青木和利、中島正裕、長澤逸人、駒野有希子、南木敏宏。実臨床に於ける関節リウマチ患者に対するトファシチニブとアバタセプトの投与 52 週間の有効性と安全性の比較。第 67 回日本リウマチ学会総会。福岡、2023/4.

#### H. 知的財産権の出願・登録

○なし。

## 全国アバコパンレジストリに関する研究

研究分担者 安倍 能之 順天堂大学 医学部 膠原病内科 助教（職名）

研究要旨 2022年6月に世界に先駆け本邦で発売になった選択的補体C5a阻害薬であるアバコパンは、顕微鏡的多発血管炎と多発血管炎性肉芽腫症の2疾患に対する治療薬として世界的にも注目を浴びている。本研究では国内のアバコパンの使用実態・薬剤の有効性・安全性について全国多施設共同前向きレジストリ研究を実施し、疾患と薬剤について科学的に検証していく。

### A. 研究目的

2022年6月に世界に先駆け本邦で発売になった選択的補体C5a阻害薬であるアバコパンは、顕微鏡的多発血管炎(Microscopic polyangiitis; MPA)と多発血管炎性肉芽腫症(Granulomatosis with polyangiitis; GPA)の2疾患に対する治療薬として世界的にも注目を浴びている。

MPA/GPAの無治療2年生存率は10%程度とされ、副腎皮質ステロイド(Glucocorticoid; GC)による治療法の導入で5年生存率は50%前後に改善し、GC+免疫抑制剤による治療で1年生存率は82~92%、推定5年生存率は45~76%とさらに大きく改善してきたものの、依然予後不良な疾患である[1]。また、生存群の多くはGCの長期大量投与を要するため、GCの副作用が臨床上問題となっている。

アバコパンの第III相試験であるADVOCATE試験では、「GC+シクロホスファミド or リツキシマブ」vs「アバコパン+シクロホスファミド or リツキシマブ」の比較で26週及び52週の血管炎寛解率で非劣性を示し、MPA/GPA患者にGCを用いない治療法の可能性が示された[2]。しかし、アバコパンに関する情報は少なく、リアルワールドデータが圧倒的に不足している。

このため、本研究では国内のアバコパンの使用実態・薬剤の有効性・安全性について全国多施設共同前向きレジストリ研究を実施し、疾患と薬剤について科学的に検証していく。なお本研究ではANCA関連血管炎 patient-reported outcomes 質問票の日本語版(AAV-PRO)を利用するにあたり、Dr. Peter

Merkel (University of Pennsylvania)、Dr. Joanna Robson(University Hospitals Bristol and Weston NHS Foundation Trust)、猪原 登志子先生(京都府立医科大学)にスーパーバイザーとして参画いただいている。

### B. 研究方法

本研究は前向き観察研究/全国多施設共同前向きレジストリ研究としてデザインした。

研究実施期間は西暦2024年4月1日~西暦2029年3月31日とし、登録締切日は西暦2026年3月31日である。

目標症例数は研究全体で400例とした。探索的研究で、先行する研究のデータが不十分なため、研究期間内での実施可能数を検討した。本邦全体でのMPA・GPA患者の新規発症者数約2000人/年+再発患者1300人/年をベースに、本研究参加施設への受診者を3割と見込み、その中でアバコパンを投与する患者数を約半数と見込んだ。研究参加登録期間は2年間であり、400例を目標症例数として計上した。

プライマリエンドポイントは「52週時点での寛解率」と「アバコパンの副作用の種類と頻度」を設定した。セカンダリエンドポイントとして「26週及び104週時点での寛解率」「104週までの生存率と腎生存率」「52週時点と104週時点での間質性肺疾患の変化」「2022年米国リウマチ学会・欧州リウマチ学会によるAAV分類基準のバリデーションチェック」「26週、52週、104週時点でのAAV-PRO(patient reported outcome)の変化」を設定した。

(倫理面への配慮)

本研究は前向き観察研究であり、侵襲を伴わない。その上で本研究参加者には、研究目的、方法、参加は自由意志で拒否による不利益はないこと、及び、個人情報の保護について、文書と口頭で説明を行い、書面にて同意を得ることとした。

C. 研究結果

これから開始される研究であり、現時点で結果は得られていない。

D. 考察

2024年3月29日に順天堂大学医学部医学系研究等倫理委員会で中央一括審査の研究実施許可が得られており、予定通りに症例登録が開始される見込

みである。

E. 結論

研究開始準備の進捗は順調と考える。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

・なし

2. 学会発表

・なし

H. 知的財産権の出願・登録

なし

## 【臨床病理分科会】

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患政策研究事業  
難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班  
令和5年度 分担研究報告書

臨床病理分科会活動報告

研究分担者：

石津 明洋 北海道大学大学院 保健科学研究院 教授

川上 民裕 東北医科薬科大学 医学部 教授

倉田 厚 東京女子医科大学 医学部 教授

高橋 啓 東邦大学 医学部 教授

宮崎 龍彦 岐阜大学 医学部附属病院 教授

研究協力者：

池田 栄二 山口大学大学院医学系研究科病理形態学 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 非常勤講師

小川 弥生 NPO 法人北海道腎病理センター センター長

鬼丸 満穂 九州大学大学院医学研究院病理病態学 助教

菅野 祐幸 信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学 教授

倉田 美恵 愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学 講師

中沢 大悟 北海道大学大学院医学研究院免疫・代謝内科学 助教

西端 友香 北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学 助教

益田紗季子 北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学 講師

武曾 恵理 京都華頂大学現代家政学部・食物栄養学科 教授

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、以下の2つに取り組んだ。

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血管炎病理診断のために有用な染色法等の開発と普及・均てん化。①については、12件の依頼があり、年度末までに11件を報告した。②については、『血管炎病理診断のために有用な染色プロトコル集』を作成することとし、目次と分担執筆者を決定した。

A. 研究目的

実地臨床医ならびに実地病理医の血管炎診療の質を高めることを目的とする。

(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。

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 血管炎病理診断のために有用な染色法等の開発と普及・均てん化

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  
12件の依頼があり、年度末までに11件を報告した(表1)。

② 血管炎病理診断のために有用な染色法等の開発と普及・均てん化

『血管炎病理診断のために有用な染色プロトコル集』を作成することとし、目次と分担執筆者を決定した(表2)。

D. 健康危険情報  
なし。

E. 研究発表  
論文発表

1. 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* 50(5): e151-e152, 2023.
2. 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* 5(5): 100625, 2023.
3. Shiratori-Aso S, Nakazawa D, Kudo T, Kanda M, Ueda Y, Watanabe-Kusunoki K, Nishio S, Iwasaki S, Tsuji T, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A, Atsumi T. CD47 blockade ameliorates autoimmune vasculitis via efferocytosis of neutrophil extracellular traps. *JCI Insight* 8(15): e167486, 2023.
4. 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. Inhibition of Toll-like receptor 4 and Interleukin-1 receptor prevent SARS-CoV-2 mediated kidney injury. *Cell Death Discov* 9(1): 293, 2023.
5. Sato M, Nishibata Y, Masuda S, Nagamori T, Ishibazawa E, Yoshida Y, Takahashi H, Ishizu A, Takahashi S. Demonstration of equivocal anti-glomerular basement membrane antibody positivity as a non-specific reaction through multiple immunologic assays in a case of pediatric asymptomatic hematuria. *Clin Biochem* 120: 110650, 2023.
6. Nakade I, Tamura Y, Hashimoto F, Ariza Y, Hotta S, Fujigaya H, Arai S, Taniguchi M, Ogawa H, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A. Bruton's tyrosine kinase is a possible therapeutic target in microscopic polyangiitis. *Arthritis Res Ther* 25: 215, 2023.
7. Mikami-Saitoh Y, Kyoyama H, Hirata Y, Kikuchi S, Sakai K, Mikami S, Moriyama G, Koyama N, Higashi M, Ishizu A, Uematsu K. Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-negative Granulomatosis with Polyangiitis Manifesting Pulmonary Nodules and Genital Lesion. *Respir Med Case Rep* 46: 101951, 2023.
8. Ikeda T, Komatsu T, Yokoyama K, Kawakami T. Earlier continuous administration of mepolizumab for EGPA based on cutaneous findings. *J Cutan Immunol Allergy*. 6: 132-133, 2023.
9. Kawakami T, Ikeda T, Yokoyama K, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. The presence of neutrophil extracellular traps in different forms of pyoderma gangrenosum. *J Cutan Immunol Allergy* 6: 241-244, 2023.
10. Ogawa H, Yokota S, Hosoi Y, Shindo A, Ogawa N, Yamamura R, Shimizu T, Nakade I, Arai S, Taniguchi M, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Iwasaki N, Ishizu A. Methylprednisolone pulse enhanced neutrophil extracellular trap formation in mice with imiquimod-induced lupus-like disease, resulting in ischaemia of the femoral head cartilage. *Lupus Sci Med* 10: e001042, 2023.
11. Makiyama A, Abe Y, Furusawa H, Kogami M, Ando T, Tada K, Onimaru M, Ishizu A, Yamaji K, Tamura

- N. Polyarteritis nodosa diagnosed in a young male after COVID-19 vaccine: A case report. *Mod Rheumatol Case Rep* 8(1): 125-132, 2023.
12. Kurata A, Harada Y, Fujita K, Ohno SI, Takanashi M, Yoshizawa S, Nagashima Y, Nagao T, Yamaguchi J, Kuroda M. Smooth muscle differentiation of coronary intima in autopsy tissues after sirolimus-eluting stent implantation. *Cardiovasc Pathol* 66: 107554, 2023.
  13. Satomi H, Kobayashi M, Ito I, Asano K, Makino M, Kawaguchi K, Kanno H. Predominance of T-bet-positive Th1 cells in infiltrating T-lymphocytes in most of active arteritis lesions of giant cell arteritis. *Virchows Arch* (in press)
  14. Yokouchi Y, Asakawa N, Oharaseki T, Takahashi K. Thirty-year overview of Japanese autopsy cases of Takayasu arteritis - Results of analysis of Japanese autopsy reports. *Mod Rheumatol* (in press)
  15. 川上民裕, 有村義宏, 池田高治, 石黒直子, 石津明洋, 伊藤吹夕, 猪原登志子, 沖山奈緒子, 小野さち子, 要 伸也, 岸部麻里, 小寺雅也, 渋谷倫太郎, 菅原弘二, 鈴木和男, 清島真理子, 田中麻衣子, 辻本 康, 長谷川 稔, 張田 豊, 古川福実, 宮脇義亜, 山口由衣, 吉崎 歩. 皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン 2023—IgA 血管炎, クリオグロブリン血症性血管炎, 結節性多発動脈炎, リベド様血管症の治療の手引き 2023. *日本皮膚科学会雑誌* 133(9): 2079-2134, 2023.
- dermatology. the 25TH WORLD CONGRESS OF DERMATOLOGY (WCD) 2023, Singapore.
3. Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. The relationship of neutrophil extracellular traps in superficial venous thrombosis of Behcet's disease. The 5th International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus (ICCLE2023), Tokyo.
  4. Kawakami T, Nakade I, Tamura Y, Ito F, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Rat model with typical cutaneous small-vessel vasculitis induced by combined injection of anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibody and anti-LAMP-2 antibody. The 5th International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus (ICCLE2023), Tokyo.
  5. Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Neutrophil extracellular traps in superficial venous thrombosis of Behçet's disease. *International Societies for Investigative Dermatology (ISID) 2023*, Tokyo.
  6. Kawakami T, Nakade I, Tamura Y, Ito F, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Characterization of a rat model with typical cutaneous small-vessel vasculitis induced by combined injection of an anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibody and an anti-LAMP-2 antibody. *International Societies for Investigative Dermatology (ISID) 2023*, Tokyo.
  7. Kawakami T, Dong Y, Komatsu T. Expression of adhesion molecules and basic fibroblast growth factor 2 in non-segmental vitiligo-derived primary melanocytes. *International Societies for Investigative Dermatology (ISID) 2023*, Tokyo.
  8. Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Tomizawa H, Ueki S. Eosinophil extracellular trap cell death in the affected skin of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *EADV Congress 2023*, Berlin.

#### 学会発表

1. Kurata A. Differentiation of intimal smooth muscle cells as a beneficial role in the prognosis of coronary artery disease, in discussions of both plaque stability and coronary stent restenosis. "Best Researcher Award" for 16th Edition of International Research Awards on Cardiology and Cardiovascular Medicine
2. Kawakami T. Medium and large vessel vasculitis in

9. 石津明洋. ANCA 関連血管炎の病態と治療の Up-to-Date. 第 43 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会シンポジウム
10. 石津明洋. ANCA 関連血管炎の病態に即した新規治療戦略の提言. 第 38 回日本臨床リウマチ学会シンポジウム
11. 川上民裕. グローバルな血管炎診療 血管炎診療の現在と未来. 第 122 回日本皮膚科学会教育講演
12. 川上民裕. 壊疽性膿皮症の病態 壊疽性膿皮症の診療手引きを読み解く. 第 122 回日本皮膚科学会教育講演
13. 川上民裕. 皮膚血管炎 疾患の解説 2023 年度日本皮膚科学会研修講習会
14. 倉田 厚. プラーク不安定化に関わる内膜平滑筋細胞の未熟性(脱分化). 第 43 回日本画像医学会シンポジウム
15. 川上民裕. 臨床所見は結節性紅斑様皮疹で、Deeper Cut の病理所見で皮下の血栓性静脈炎を呈した不全型ベーチェット病の一例. 第 6 回日本ベーチェット病学会シンポジウム
16. 益田紗季子. ANCA 関連血管炎における NETs 形成異常. 第 28 回日本血管病理研究会シンポジウム
17. 中沢大悟. ANCA 関連血管炎 (EGPA 含む) の早期診断、早期治療のために. 第 28 回日本血管病理研究会シンポジウム
18. 宮崎龍彦, 小林一博, 酒々井夏子. 組換え近交系マウス MXH に観られる多彩な血管炎とその感受性因子について. 第 28 回日本血管病理研究会モーニングセミナー
19. 川上民裕. 皮膚科医の立場から見た EGPA の診断のポイント. 第 28 回日本血管病理研究会ランチョンセミナー
20. 石津明洋. 人工知能による皮膚壊死性動脈炎の鑑別—全身型か皮膚限局型か. 第 28 回日本血管病理研究会スイーツセミナー
21. 中沢大悟. ANCA 関連血管炎モデル—能動免疫, 受動免疫, 自然発症モデルの使い分けと応用. 第 5 回血管炎病因病態研究会シンポジウム
22. 西端友香, 荒井粹心, 谷口 舞, 小川帆貴, 益田紗季子, 中沢大悟, 外丸詩野, 清水喬史, William Sinko, 長倉 廷, 寺田 央, 石津明洋. ANCA 関連血管炎能動免疫モデルを用いた好中球機能阻害の評価. 第 5 回血管炎病因病態研究会シンポジウム
23. 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. ANCA 関連血管炎における intermolecular epitope spreading による抗 GBM 抗体の産生. 第 112 回日本病理学会ワークショップ
24. 益田紗季子, 小林優里花, 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同定. 第 112 回日本病理学会
25. 柏 航, 菅野祐幸, 高橋 啓, 宮崎龍彦, 池田栄二, 大原関利章, 小川弥生, 鬼丸満穂, 倉田美恵, 石津明洋. 結節性多発動脈炎と皮膚動脈炎の皮膚生検画像の人工知能による鑑別. 第 112 回日本病理学会
26. 益田紗季子, 西端友香, 川邊智宏, 宮前多佳子, 外丸詩野, 石津明洋. ベーチェット病における口内炎の発生原因の解明. 第 67 回日本リウマチ学会
27. 谷口 舞, 益田紗季子, 中村哲朗, 荒井粹心, 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同定. 第 67 回日本リウマチ学会
28. 荒井粹心, 西端友香, 谷口 舞, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. C5a 受容体拮抗薬と好中球エラスターゼ阻害剤の好中球活性化抑制比較. 第 67 回日本リウマチ学会
29. 西端友香, 荒井粹心, 谷口 舞, 益田紗季子, 外丸詩野, 清水喬史, 長倉 廷, 寺田 央, 石津明洋. Cathepsin C 阻害による好中球細胞外トラップ形成抑制. 第 67 回日本リウマチ学会

30. 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. SLEモデルマウスへのステロイドパルスは好中球細胞外トラップを誘導する. 第67回日本リウマチ学会
31. 川上民裕. 実臨床の視点からみた白斑と壊疽性膿皮症. 第5回日本白斑学会学術大会
32. 倉田美恵, 樋口佳代子, 橋本 亘, 増本純也. 著しい好酸球浸潤を伴う大動脈解離症例. 第28回日本血管病理研究会
33. 倉田 厚, 前田有貴子, 池口亮太郎, 清水優子, 北川一夫. 臨床的に脳腫瘍が疑われたが、開頭脳生検にて ANCA 関連血管炎と診断した1例. 第28回日本血管病理研究会
34. 原田拓弥, 山下裕之, 上田 聖, 秋山優弥, 小林俊昭, 谷口 舞, 西端友香, 益田紗季子, 石津明洋, 金子礼志. 結腸癌の診断と同時期に発症した抗 LAMP-2 抗体陽性血管炎の1例. 第28回日本血管病理研究会
35. 上田雄翔, 中沢大悟, 三好敦子, 麻生里佳, 西尾妙織, 外丸詩野, 石津明洋, 渥美達也. ANCA 関連血管炎における Nrf2 を介した炎症抑制機構. 第28回日本血管病理研究会
36. 中沢大悟. COVID-19 の血管内皮障害から急性腎障害に至る機序～基礎的研究から. 第28回日本血管病理研究会
37. 福田結以, 遠藤知美, 鹿野友美夏, 三島奈都美, 武曾恵理, 塚本達雄. 半月体様管外病変を伴った悪性高血圧の一例. 第28回日本血管病理研究会
38. 浅川奈々絵, 横内 幸, 大原関利章, 高橋 啓, 澁谷和俊. 頭部外傷を契機に発見された腹部多発性動脈瘤、動脈解離の一例. 第28回日本血管病理研究会
39. 症例検討会 血管炎病理診断コンサルテーションの症例から  
 症例1. 大動脈解離が疑われた症例—高安動脈炎/感染性大動脈炎?  
 症例提示と解説 菅野祐幸  
 症例2. 高脂血症, 高血圧症, 糖尿病, 晩期梅毒患者の大動脈瘤—粥状硬化症/梅毒関連大動脈炎?  
 症例提示と解説 倉田美恵  
 指定発言 西端友香
40. 浅川奈々絵, 横内 幸, 三浦典子, 大野尚仁, 高橋 啓. カンジダ細胞壁多糖誘導川崎病血管炎モデルにおけるSyk阻害薬による血管炎抑制効果 第2報. 第5回血管炎病因病態研究会
41. 三好敦子, 中沢大悟, 上田雄翔, 西尾妙織, 外丸詩野, 石津明洋, 渥美達也. 慢性腎臓病の動脈硬化病変における好中球の役割に関する研究. 第5回血管炎病因病態研究会
42. 宮崎龍彦, 小林一博, 酒々井夏子, 丹羽亜弓, 花松有紀. 組換え近交系マウスを用いた血管炎治療モデルの解析について. 第5回血管炎病因病態研究会
- F. 知的財産権の出願・登録なし。

表 1. 血管炎病理診断コンサルテーション実績概要

症例	年 齢	性 別	依頼概要	コンサルタント所見	
				A	B
VC057 (令和4年度か らの持越分)	46	女	2023年2月 息切れ, 咳嗽 2023年3月 心不全, 大動脈弁閉鎖 不全症 (重度) 画像上大動脈解離が疑われ、上行大動脈人工血管置換術+大動脈弁置換術 → 感染性大動脈炎? GCA?	Necrotizing aortitis, suggestive of Takayasu arteritis	Infective aortitis with the possible background of scarring phase of Takayasu arteritis
VC058 (令和4年度か らの持越分)	11	男	2022年2月 右前腕部と右大腿部に 有痛性不整形紅斑 ステロイド内服の効果は乏しい →皮膚生検 PAN?	Small vessel vasculitis, lymphocyte predominant (NOS)	Small vessel vasculitis, lymphocyte predominant (NOS)
VC059 (令和4年度か らの持越分)	68	女	2022年11月~ 右乳突蜂巣炎, 左上顎 洞炎, 肥厚性硬膜炎 CRP 陽性, ANCA 陰性 →右中耳生検 AAV?	c/w GPA	c/w GPA (OMAAV)
VC060	68	男	既往歴: 高血圧, 糖尿病, 脂質異常 症, 心房細動, 大動脈弁閉鎖不全 症 晩期梅毒 (感染時期不明) →上行大動脈瘤切除 梅毒関連大動脈炎?	Aneurysmal wall of the aorta, showing atherosclerotic change	Aneurysmal wall of the aorta, showing atherosclerotic change
VC061	58	女	2019年9月 腎血管性高血圧 (両側腎動脈狭窄) ステントやPTAが施行されるも著効 なく, 右腎動脈-右外腸骨動脈 バイパス術 →右腎動脈切除 TA/GCA?	No vasculitic lesion with medial fibrosis	Medial degeneration with focal dissection of the renal artery
VC062	77	女	既往歴: 乳癌 2023年2月 RPGN, 尿蛋白, 尿潜血 MPO-ANCA 40 U/ml 発熱なし, CRP 上昇なし 腎生検→MPGN AAVの合併?	Focal duplication of GBM with interstitial inflammation	Focal segmental MPGN with tubulointerstitial inflammation Ischemic interstitial fibrosis and inflammation due to arteriosclerosis

					ANCA-related interstitial inflammation cannot be ruled out
VC063	65	男	4月 鼻出血, 血小板減少→ITP 疑い その後, 腹部膨満感, 左下腹部痛自覚 造影 CT→左胃大網動脈の高吸収域 下腸間膜動脈近位部の拡大 下腸間膜動脈瘤切除→ SAM?	c/w SAM	c/w SAM
VC064	48	女	PR3-ANCA 陽性, 脾腫→経過観察 2023年4月 無尿, 心不全 開放腎生検 全糸球体 44 個 硬化糸球体 0 個 細胞性半月体 8 個 線維細胞性半月体 2 個 分葉状糸球体, 管内増殖所見あり IF: メサンギウム領域/係蹄壁 IgG: +/- IgA: +/- IgM: ++/+ C3: ++/+ C1q: +/- IgG1: +/- IgG2: +/- IgG3: +/- IgG4: +/-	s/o Early and rapid phase of MPGN type I Early phase of PGNMID (IgM dominant type) cannot be ruled out Indefinite for ANCA-associated vasculitis and GN	Immune complex-mediated GN Indefinite for ANCA-associated vasculitis and GN
VC065	10	男	2023年6~8月 繰り返す発熱 2023年8月 両下腿違和感→歩行困難 CRP↑, 筋原性酵素上昇なし 筋生検→ 筋炎?	s/o Vasculitis	Chronic inflammation, NOS
VC066	57	男	3年前から右頬に圧痛を伴う皮下硬結 切除→ AVM/血管炎?	AVM	AVM

VC067	87	男	<p>左下腿化膿症，両下肢に著明な浮腫 心不全所見なし，深部静脈血栓なし その後急性の歩行困難，下腿潰瘍 炎症高値，発熱，ANCA陰性 CTで両側肺底部に陰影あり 好酸球上昇ないが， IgE&gt;2000と著明高値→ EGPA？</p>	<p>Dermatitis with slight leukocytoclastosis</p>	c/w EGPA
VC068	73	男	<p>20年前に糖尿病と診断され，インスリン治療中 半年間で6kgの体重減少 WBC 21580 /<math>\mu</math>L, CRP 12.6 mg/dL, 肺野に多発結節影 Cr: 0.91~1.66~ 2.5 mg/dL MPO-ANCA 37.8 U/mL 腎生検→半月体形成性糸球体腎炎 (-) 小動脈壊死性血管炎 (+) ANCA 関連血管炎？</p>	<p>Necrotizing vasculitis, s/o AAV Diabetic nephropathy Class IIa</p>	<p>Necrotizing vasculitis, c/w AAV</p>
VC069	85	女	<p>リウマチ性多発筋痛症，高血圧 脂質異常症 3ヶ月前に右橋梗塞 両側小脳，左後頭葉，左視床多発脳梗塞 塞右椎骨動脈閉塞，左椎骨動脈高度狭窄 両側後大脳動脈閉塞 側頭動脈に硬結触知（右&gt;左） 側頭動脈生検→ GCA？</p>	c/w GCA	c/w GCA
VC070	73	女	<p>転院のため取り下げ</p>		
VC071	10	男	<p>2か月前 発熱・咽頭痛 1か月前 発熱・手指紅斑，ASO↑ 両肩疼痛・左大腿外側疼痛 カルジオリピン抗体軽度高値 ANCA 陰性 大腿造影 MRI：両側大腿筋群に高信号 と皮下組織に浮腫性変化 皮膚生検・筋生検→ 血管炎？</p>	<p>Necrotizing vasculitis, s/o PAN</p>	<p>Necrotizing small-vessel vasculitis</p>

VC072	66	男	11月24日	発熱と頭痛		
			12月8日	側頭動脈超音波検査		
				左右の側頭動脈前頭枝に		
				血管壁肥厚	令和6年3月31日現在	令和6年3月31日現在
			12月11日	血液培養より Pantoca. sppが 検出 右浅側頭動脈生検 →GCA, 感染性血管炎	実施中	実施中

表 2. 『血管炎病理診断のために有用な染色プロトコル集』 分担執筆項目

章	タイトル (仮)	担当者 (*)
1. 序言	序言	石津明洋
2. 腎生検	腎生検において臨床医が病理診断医に期待すること	中沢大悟
	腎生検において病理診断医が臨床医に期待すること	武曾恵理
3. 皮膚生検	皮膚生検において臨床医が病理診断医に期待すること	川上民裕
	皮膚生検において病理診断医が臨床医に期待すること	小川弥生
4. 弾性線維染色	Elastica Masson 染色	宮崎龍彦
	Elastica van Gieson 染色	池田栄二
	その他の弾性線維染色 (Movat 染色を含めて)	鬼丸満穂
5. 免疫組織化学	浸潤細胞 characterization (Th1/T-bet, Th2/GATA3, Th17/ROR- $\gamma$ t, Treg/FoxP3)	菅野祐幸
	平滑筋細胞 characterization ( $\alpha$ -SMA, h-caldesmon)	倉田 厚
	梅毒スピロヘータの検出	倉田美恵 西端友香
6. 免疫蛍光染色	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
	FFPE 切片を用いた好中球細胞外トラップの検出	益田紗季子
7. 応用	正常腎 FFPE 切片を用いた患者血清中抗 GBM 抗体の GBM への結合確認	西端友香

(\*) 令和6年度より2名の研究協力者が新たに加入する予定であり、加入後にいずれかの項目に加わる予定

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5年度 臨床病理分科会活動報告

上気道生検組織指標を用いた OMAAV の鑑別

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 血管炎病理組織学的診断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。成人の難治性中耳炎のなかにもGPAと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は進行してから診断されることが多く、早期の診断パラメーターの発見も望まれる。そこで、OMAAVの組織学的診断パラメーターを抽出し、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。この後の評価者教育用に、上記のパラメーターを解説する動画を作成した。WG各施設にグループ分けしたバーチャルスライドデータと解説動画を配布し、training set を一度回答した後に解説動画を試聴し、もう一度 training set の回答を行い、さらに testing set の回答を行うという方法で、これらのグループ分けを使って、WG各施設の計18名による検証実験を行った。その結果、解説動画試聴前後で有意に正答率は向上し、testing set においてもこれらのパラメーターが OMAAV の診断に相関する傾向を認めた。また、OMAAV か否かを判定する AI を二種類開発し、それらの結果から新たな診断パラメーターがフィードバックされた。今後、これらのパラメーターも含めて診断マーカーとしての有意性

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



図 1 他施設間共同による Training set と Validation set の正答得点の分布

また、OMAAV か否かを判定する AI を二種類開発した。これらは自動で有意に OMAAV と non-OMAAV を有意差を以て弁別することは学習画像が少なく困難であったが、その heat map から、新たな組織学的パラメーターとして、炎症細胞が巻き込まれて核線を引くような線維化が OMAAV らしいもの、正常な分泌腺と扁平上皮が OMAAV らしくないもの、壊死性デブリスや好酸球浸潤、フィブリン沈着が non-OMAAV らしくないもの、リンパ球浸潤、正常な分泌腺と扁平上皮が non-OMAAV らしいものとして抽出された。それらの結果から新たな診断パラメーターがフィードバックされた。

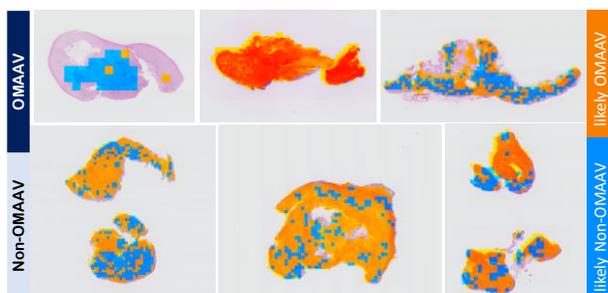


図 2 OMAAV および non-OMAAV 検出 AI におけるヒートマップ

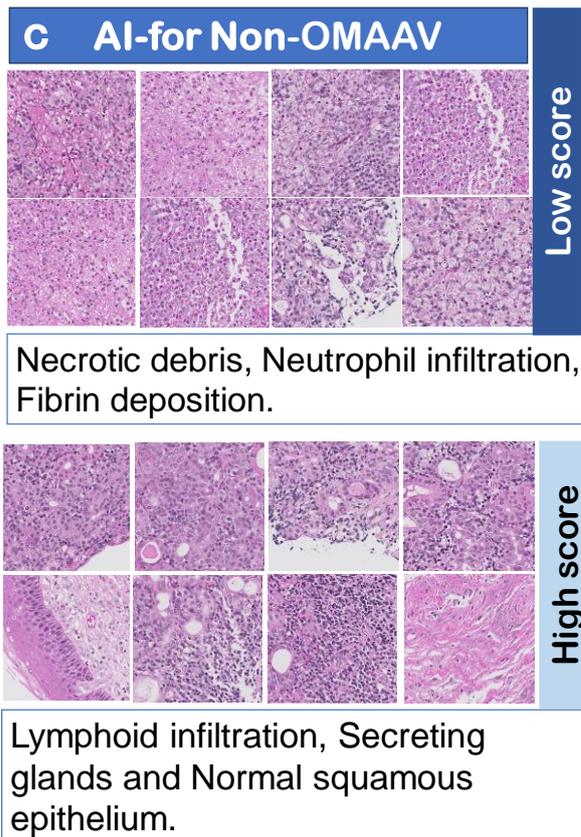
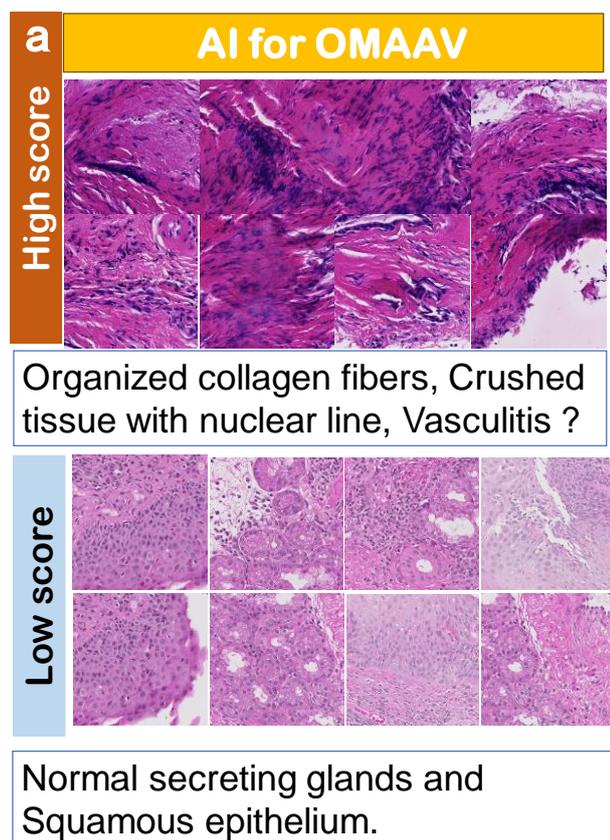


図 3 AI のヒートマップからフィードバックされた組織学的パラメーター a) OMAAV を弁別する AI からのフィードバック。上が OMAAV らしい、したが OMAAV らしくない。b) non-OMAAV を弁別する AI からのフィードバック。上が non-OMAAV らしくない、したが non-OMAAV らしいと判定されたもの。

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)

#### D. 考察

プレリミナリーな解析で得られた組織学的診断マーカーの候補の有意性について、他施設間の賢者による検証でもこれらパラメーターを学習した後に、統計学的に有意に診断適中率が上がったことで、これらのパラメーターが有意なものであることが明らかとなった。

一方、AI の開発は学習画像の不足で、自動的に OMAAV およびのん-OMAAV を有意に弁別するに

は至っていないが、学習画像を増やすことによって、有効なツールとして開発出来る可能性がある。また、それらのヒートマップからフィードバックされた組織学的診断パラメーターに関しては、今後検証を行って、今回証明されたものに付け加えられることが期待できる。

病理医が診断するための組織学的パラメーターをAIからのフィードバックで得ることは、今後の病理形態学におけるトレンドになる可能性もある。今後さらに解析を進め、OMAAV の、出来れば早期からの確な診断を導き出せる組織学的診断パラメーターを明らかにし、耳鼻科医に早期かつ適切な生検を啓発することにより、OMAAV の早期診断・早期治療が可能になることが期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### ・論文発表

1. 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* 50(5): e151-e152, 2023.
2. 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* 5(5): 100625, 2023.
3. Shiratori-Aso S, Nakazawa D, Kudo T, Kanda M, Ueda Y, Watanabe-Kusunoki K, Nishio S, Iwasaki S, Tsuji T, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A, Atsumi T. CD47 blockade ameliorates autoimmune vasculitis via efferocytosis of neutrophil extracellular traps. *JCI Insight* 8(15): e167486, 2023.
4. 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. Inhibition of Toll-like receptor 4 and Interleukin-1 receptor prevent SARS-CoV-2 mediated kidney injury. *Cell Death Discov* 9(1): 293, 2023.
5. Sato M, Nishibata Y, Masuda S, Nagamori T, Ishibazawa E, Yoshida Y, Takahashi H, Ishizu A, Takahashi S. Demonstration of equivocal anti-glomerular basement membrane antibody positivity as a non-specific reaction through multiple immunologic assays in a case of pediatric asymptomatic hematuria. *Clin Biochem* 120: 110650, 2023.
6. Nakade I, Tamura Y, Hashimoto F, Ariza Y, Hotta S, Fujigaya H, Arai S, Taniguchi M, Ogawa H, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A. Bruton's tyrosine kinase is a possible therapeutic target in microscopic polyangiitis. *Arthritis Res Ther* 25: 215, 2023.
7. Mikami-Saitoh Y, Kyoyama H, Hirata Y, Kikuchi S, Sakai K, Mikami S, Moriyama G, Koyama N, Higashi M, Ishizu A, Uematsu K. Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-negative Granulomatosis with Polyangiitis Manifesting Pulmonary Nodules and Genital Lesion. *Respir Med Case Rep* 46: 101951, 2023.
8. Kawakami T, Ikeda T, Yokoyama K, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. The presence of neutrophil extracellular traps in different forms of pyoderma gangrenosum. *J Cutan Immunol Allergy* 6: 241-244, 2023.
9. Ogawa H, Yokota S, Hosoi Y, Shindo A, Ogawa N, Yamamura R, Shimizu T, Nakade I, Arai S, Taniguchi M, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Iwasaki N, Ishizu A. Methylprednisolone pulse enhanced neutrophil extracellular trap formation in mice with imiquimod-induced lupus-like disease,

- resulting in ischaemia of the femoral head cartilage. *Lupus Sci Med* 10: e001042, 2023.
10. Makiyama A, Abe Y, Furusawa H, Kogami M, Ando T, Tada K, Onimaru M, Ishizu A, Yamaji K, Tamura N. Polyarteritis nodosa diagnosed in a young male after COVID-19 vaccine: A case report. *Mod Rheumatol Case Rep* 8(1): 125-132, 2023.
  11. 川上民裕, 有村義宏, 池田高治, 石黒直子, 石津明洋, 伊藤吹夕, 猪原登志子, 沖山奈緒子, 小野さち子, 要 伸也, 岸部麻里, 小寺雅也, 渋谷倫太郎, 菅原弘二, 鈴木和男, 清島真理子, 田中麻衣子, 辻本 康, 長谷川 稔, 張田 豊, 古川福実, 宮脇義亜, 山口由衣, 吉崎 歩. 皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン 2023—IgA 血管炎, クリオグロブリン血症性血管炎, 結節性多発動脈炎, リベド様血管症の治療の手引き 2023. *日本皮膚科学会雑誌* 133(9): 2079-2134, 2023.
- ・学会発表
1. Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. The relationship of neutrophil extracellular traps in superficial venous thrombosis of Behcet's disease. The 5th International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus (ICCLE2023), Tokyo.
  2. Kawakami T, Nakade I, Tamura Y, Ito F, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Rat model with typical cutaneous small-vessel vasculitis induced by combined injection of anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibody and anti-LAMP-2 antibody. The 5th International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus (ICCLE2023), Tokyo.
  3. Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Neutrophil extracellular traps in superficial venous thrombosis of Behcet's disease. International Societies for Investigative Dermatology (ISID) 2023, Tokyo.
  4. Kawakami T, Nakade I, Tamura Y, Ito F, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Characterization of a rat model with typical cutaneous small-vessel vasculitis induced by combined injection of an anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibody and an anti-LAMP-2 antibody. International Societies for Investigative Dermatology (ISID) 2023, Tokyo.
  5. 石津明洋. ANCA 関連血管炎の病態と治療の Up-to-Date. 第 43 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会シンポジウム
  6. 石津明洋. ANCA 関連血管炎の病態に即した新規治療戦略の提言. 第 38 回日本臨床リウマチ学会シンポジウム
  7. 中沢大悟. ANCA 関連血管炎 (EGPA 含む) の早期診断, 早期治療のために. 第 28 回日本血管病理研究会シンポジウム
  8. 宮崎龍彦, 小林一博, 酒々井夏子. 組換え近交系マウス MXH に観られる多彩な血管炎とその感受性因子について. 第 28 回日本血管病理研究会モーニングセミナー
  9. 川上民裕. 皮膚科医の立場から見た EGPA の診断のポイント. 第 28 回日本血管病理研究会ランチョンセミナー
  10. 石津明洋. 人工知能による皮膚壊死性動脈炎の鑑別—全身型か皮膚限局型か—. 第 28 回日本血管病理研究会スイーツセミナー
  11. 中沢大悟. ANCA 関連血管炎モデル—能動免疫, 受動免疫, 自然発症モデルの使い分けと応用. 第 5 回血管炎病因病態研究会シンポジウム
  12. 西端友香, 荒井粹心, 谷口 舞, 小川帆貴, 益田紗季子, 中沢大悟, 外丸詩野, 清水喬史, William Sinko, 長倉 延, 寺田 央, 石津明洋. ANCA 関連血管炎能動免疫モデルを用いた好中球機能障害の評価. 第 5 回血管炎病因病態研究会シンポジウム
  13. 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. ANCA 関連血管炎における intermolecular epitope spreading による抗 GBM 抗体の産生. 第 112 回

日本病理学会ワークショップ

14. 益田紗季子, 小林優里花, 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同定. 第 112 回日本病理学会
15. 柏 航, 菅野祐幸, 高橋 啓, 宮崎龍彦, 池田栄二, 大原関利章, 小川弥生, 鬼丸満穂, 倉田美恵, 石津明洋. 結節性多発動脈炎と皮膚動脈炎の皮膚生検画像の人工知能による鑑別. 第 112 回日本病理学会
16. 益田紗季子, 西端友香, 川邊智宏, 宮前多佳子, 外丸詩野, 石津明洋. ベーチェット病における口内炎の発生原因の解明. 第 67 回日本リウマチ学会
17. 谷口 舞, 益田紗季子, 中村哲朗, 荒井粹心, 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同定. 第 67 回日本リウマチ学会
18. 荒井粹心, 西端友香, 谷口 舞, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. C5a 受容体拮抗薬と好中球エラストラーゼ阻害剤の好中球活性化抑制比較. 第 67 回日本リウマチ学会
19. 西端友香, 荒井粹心, 谷口 舞, 益田紗季子, 外丸詩野, 清水喬史, 長倉 延, 寺田 央, 石津明洋. Cathepsin C 阻害による好中球細胞外トラップ形成抑制. 第 67 回日本リウマチ学会
20. 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. SLE モデルマウスへのステロイドパルスは好中球細胞外トラップを誘導する. 第 67 回日本リウマチ学会
21. 原田拓弥, 山下裕之, 上田 聖, 秋山優弥, 小林俊昭, 谷口 舞, 西端友香, 益田紗季子, 石津明洋, 金子礼志. 結腸癌の診断と同時期に発症した抗 LAMP-2 抗体陽性血管炎の 1 例. 第 28 回日本

血管病理研究会

22. 上田雄翔, 中沢大悟, 三好敦子, 麻生里佳, 西尾妙織, 外丸詩野, 石津明洋, 渥美達也. ANCA 関連血管炎における Nrf2 を介した炎症抑制機構. 第 28 回日本血管病理研究会
23. 中沢大悟. COVID-19 の血管内皮障害から急性腎障害に至る機序～基礎的研究から. 第 28 回日本血管病理研究会
24. 福田結以, 遠藤知美, 鹿野友美夏, 三島奈都美, 武曾恵理, 塚本達雄. 半月体様管外病変を伴った悪性高血圧の一例. 第 28 回日本血管病理研究会
25. 三好敦子, 中沢大悟, 上田雄翔, 西尾妙織, 外丸詩野, 石津明洋, 渥美達也. 慢性腎臓病の動脈硬化病変における好中球の役割に関する研究. 第 5 回血管炎病因病態研究会
26. 宮崎龍彦, 小林一博, 酒々井夏子, 丹羽亜弓, 花松有紀. 組換え近交系マウスを用いた血管炎治療モデルの解析について. 第 5 回血管炎病因病態研究会
27. 小林一博, 酒々井夏子, 武曾恵理, 小川弥生, 中沢大悟, 黒川真奈美, 石津明洋, 宮崎龍彦. 知っておきたい抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連小孔: 臨床と病理 ANCA 関連中耳炎 (OMAAV) の病理. 第 113 回日本病理学会総会 ワークショップ
28. 宮崎龍彦, 小林一博, 酒々井夏子, 松本宗和, 花松有紀, 丹羽亜弓. 病理学総論再考 組換え近交系マウスを用いた膠原病の感受性因子、治療反応性修飾因子の包括的ゲノム解析. 第 113 回日本病理学会総会 ワークショップ

F. 知的財産権の出願・登録

なし。

## 【領域横断分科会】

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患政策研究事業  
難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班  
令和5年度 分担研究報告書

領域横断分科会活動報告

研究分担者：

藤井 隆夫 和歌山県立医科大学 医学部 教授  
河野 肇 帝京大学 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  
橋本 求 大阪公立大学 大学院医学研究科 教授

研究協力者：

小寺 雅也 独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院 皮膚科 部長  
尾内 善広 千葉大学大学院医学研究院 公衆衛生学 教授  
矢嶋 宣幸 昭和大学 医学部内科学講座リウマチ・膠原病内科学部門 教授  
宮脇 義重 岡山大学病院 新医療研究開発センター 助教  
菊池 正雄 宮崎大学医学部附属病院 血液浄化療法部 准教授  
岸本 暢将 杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科 准教授  
渡部 龍 大阪公立大学大学院医学研究科膠原病内科学 講師  
小池 春樹 佐賀大学 脳神経内科 教授  
柳井 亮 昭和大学医学部リウマチ膠原病内科 助教  
西岡 典宏 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻予防医療学分野 助教

研究要旨 本年度は、1) EGPA の診療実態アンケートの実施、2) 既存の HP 活用に関する検討、を中心に行った。1) については、脳神経内科医師を含めたアンケート調査を完成させ、マクロミル社協力のもと Web 上で 2024 年 2 月～3 月に実施し、現在解析中である。2) については、膠サポの HP にリンクを張ってもらうことで、より多くの患者が本学会の HP にアクセスしやすいようにした。これらは難治性血管炎の医療水準や患者 QOL を引き上げるために重要と考えている。

A. 研究目的

本学会で研究対象となっている血管炎症候群は多岐にわたる。高安動脈炎 (TAK) と巨細胞性動脈炎 (GCA) は大血管炎であり、その病態に IL-6 が関連する。これらの疾患では、膠原病内科、循環器内科、心臓血管外科、眼科が協働して診療されることが多い。また中小型血管炎として、抗好中球

細胞質抗体 (ANCA) がその病態に関与する ANCA 関連血管炎 (AAV) では膠原病内科、呼吸器内科、腎臓内科が中心に関わるが、さらに脳神経内科、耳鼻咽喉科、皮膚科など多科にわたる協働が必要になることも多い。AAV については、有村班 (横断分科会長 高崎 芳成 先生)、針谷班 (横断分科会長 田村 直人 先生) のときに医師アンケート調査を行い、繰り返し

報告を行ってきた。結果として、AAV では顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の頻度が本邦では高いが、MPA/多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) では、特に寛解導入療法時の免疫抑制薬の使用法に関して診療科間の違いがあることを示した。また本年の日本リウマチ学会総会 (2024年4月神戸) において、本班会議との合同シンポジウムが行われたが、AAV 診療ガイドラインと日常診療における乖離 (エビデンス・プラクティスギャップ) が存在し、この乖離は診療科に依存することも報告した。この結果はすでに論文化されている (Miyawaki Y, Fujii T, *et al. Mod Rheumatol.* 2023;33:990-997)。また一昨年度より大血管炎に関するアンケート調査を大血管炎の診療経験のある医師に行っており、その結果を班会議で発表するとともに、論文化した。

○ 本年度は、AAV の中でもアレルギー要素が多い好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) に関するエビデンス・プラクティスギャップを明確にすることを目的に MPA/GPA と同様にアンケート調査を行う。また、学会に働きかけて、血管炎に関するシンポジウムを共同で企画し、知識の普及、共有に努める。

○ すなわち本年度の研究目標は、1) EGPA 診療実態アンケート調査の立案と実施、また大血管炎の診療実態調査の論文化、を中心に、2) 患者団体とも相談し、難治性血管炎班の HP の充実と有効利用の検討、3) 血管炎に関する知識の普及・共有、を行うことで、本邦における難治性血管炎の医療水準および患者 QOL の向上を図ることをめざす。

## B. 研究方法

○ 1) 診療実態アンケート調査 (EGPA, TAK/GCA)  
EGPA は気管支喘息や好酸球性副鼻腔炎に引き続いて発症し、好酸球性肺炎、多発単神経炎により QOL が障害される症例が多い。今回は MPA/GPA、TAK/GCA の時と同様、EGPA 診療に関わる非専門医を含む医師を対象に Web 質問票を配信して調査を行う (マクロミル社に依頼)。この調査では多種多様な医師がアンケートに答えるが、今回は膠原病内科、呼吸器内科、

脳神経内科の医師の回答を中心にアンケートを集計する。またアンケートの内容は、膠原病内科、呼吸器内科の班員 (研究協力者含む) で作成したが、今回より研究協力者として加わっていただいた佐賀大学 脳神経内科の小池 春樹 先生にも助言をいただき、最終版を完成させた。

### ○ 2) HP の充実

今までの班会議で作成されてきた難治性血管炎班の HP (<https://www.vas-mhlw.org/>) には、内容的に非常に優れたコンテンツが含まれているが、①患者の閲覧が少ないこと、また②一部情報が乏しい分野があることから、さらなる充実が必要である。今回患者会 (膠サポ) と連携し、現在の HP の一部のコンテンツへのリンクを加えてもらうようお願いした。

(倫理面への配慮)

1) に関して、すでに大阪公立大学医学系研究等倫理審査委員会の承認を得ている (2023-150)。

## C. 研究結果

### ○ 1) 患者実態アンケート調査

#### 1) -1. 大血管炎 (TAK/GCA) の診療実態調査

針谷班 (横断研究分科会長 田村 直人 先生) のときに行った研究 “The real-world clinical decisions of physicians in the management of Takayasu arteritis and giant cell arteritis in Japan: A cross-sectional web-questionnaire survey” が、2024年4月、*Mod Rheumatol* にアクセプトされた。

#### 1) -2. EGPA のアンケート調査

研究協力者の渡辺 龍 先生 (大阪公立大学) が中心となり、宮脇 義亜 先生、藤井が助言をする形でアンケートの原案を作成し、その内容については、呼吸器内科、腎臓内科および脳神経内科医師を含む横断班全体でディスカッションした。適切な被験者を選ぶためのスクリーニング設問が5問、診療実態を調べるアンケートを17問設定した。なお過去のアンケートと同様、症例を2例示し、そ

れらに対していかなる薬剤を選択するか質問している。今回、呼吸器内科と脳神経内科医からの回答を多く得るため、シナリオ1は好酸球性肺炎合併例を、シナリオ2は多発性単神経炎合併例とした。なお実際のアンケートは2024年2月～3月にかけて行い、すでにデータを取得しているが、現在解析中であり6月の班会議に報告する予定である。

## ○ 2) HP の充実

### 2) -1. 患者会との連携

本班会議にも参加しておられる大河内 範子様  
の協力を得て、膠サポのHP  
(<https://www.rheumatic-disease-community.org/>)より、難治性血管炎班のHPにおける市民公開講座～血管炎についてもっと知ろう～にリンクをはってもらい、患者がより市民公開講座のビデオ(2022年作成)にアクセスできるよう工夫した。

### 2) -2. HP における市民公開講座の充実

2022年3月に公開された患者向けの市民公開講座が続けて掲載されている。どのビデオも参考になるが、項目としては十分とは言えない。今回脳神経内科の小池 春樹 教授にお願いし、血管炎における神経障害のビデオを作成してもらうこととなった。今後も研究分担者、研究協力者から新たなテーマの募集を行い、よりHPを充実させていく予定である。

### 3) 学会との合同シンポジウム

第43回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会(2023年10月7日)、第64回日本脈管学会総会(2023年10月27日)にてそれぞれ血管炎診療に関する合同シンポジウムを行った。

## D. 考察

血管炎症候群は全体とすると決してまれな疾患ではない。特に高齢化社会を迎えた本邦では、MPAはしばしば遭遇する身近な難病と言える。したがってそれらの患者をすべて膠原病内科の専門病棟で診る

ことができず、しばしば一般病院における膠原病内科以外の他科において治療が開始されることとなる。その際、全国どこでもある程度均一の医療が受けられるようにすることは重要である。そのために診療ガイドラインが作成されているわけであるが、エビデンス・プラクティスギャップがしばしば問題となる。もちろん、他の診療領域でもこのギャップは報告があるが、その理由は通常「ガイドラインが周知されていない」「治療費が支払えない(患者が受け入れられない)」「合併症などでガイドライン通りの治療が選択できない」といった理由である。しかし本班研究より、MPA/GPAあるいはTAK/GCAでは、上記の理由に加えて患者が受診した診療科により治療法が多少異なる(ギャップの度合いに違いがある)ことが明確となった。もちろん、その理由として、同じMPAであっても診療科により病態が異なる点が挙げられ、一概にギャップの異なりを補正するものではないと考えられる。しかしAAV非専門医を含め、3学会(日本リウマチ学会、日本腎臓病学会、日本呼吸器学会)合同で作成されたAAV診療ガイドライン2017(さらには近年発刊された2023年改訂版)を周知するため、学会などでシンポジウムを行い、お互い意見交換することが必要であると考え。その基礎データとして、今まで報告してきたMPA/GPAおよびTAK/GCA、さらには今回進行中であるEGPAの診療実態アンケートは重要なデータであり、将来難治性血管炎の医療水準を引き上げることにつながると考える。

また血管炎のような慢性疾患は、その診療において、医師から患者の一方向であってはいけない。その意味では患者にも疾患をよく理解してもらうことが重要であり、そのためにはよりわかりやすく最新情報を提供することが必須である。膠原病は若い患者も多いため、会場に足を運んで講演を聴くことができる患者はむしろ少なく、自宅でHPなどから情報を得ることができればより望ましい。患者会と連携の上、患者が真に求めている情報を適切にピックアップし、かつ見つけやすい用意することが重要である。今回は膠サポより助言をいただいたが、今後は

膠原病友の会とも連携し、よりよいHPを作成する必要がある。

さらには小児科、皮膚科、耳鼻咽喉科など内科以外の多領域の診療科、また臨床病理や基礎研究部門の分担研究者とも情報を共有すべきであるが、本年度はそこまで踏み込めていない。残りの年度でひきつづきこれらの課題に取り組んでいく必要がある。

#### E. 結論

○ AAV (MPA/GPA) (Miyawaki Y, Fujii T, *et al. Mod Rheumatol.* 2023;33:990-997) および大血管炎 (TAK/GCA) (Abe Y, Fujii T, *et al. Mod Rheumatol.*, in press) において、エビデンス・プラクティスギャップが存在し、それはその診療科に影響を受けていた。本邦におけるエビデンスをより集積するとともに、このギャップ（乖離）をディスカッションしていくことが血管炎診療の医療水準を高めていくために重要と考えられた。さらに学会との共同企画等により最新知識の普及を引き続き行っていくことが必要である。

○ また患者 QOL をより向上させるために、ひきつづき患者会との連携を深める必要があるが、そのためにはHPの充実が有用である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ・Miyawaki Y, Fujii T, Anan K, Koderu M, Kikuchi M, Sada KE, Nagasaka K, Bando M, Sugiyama H, Kaname S, Harigai M, and Tamura N. *Mod Rheumatol.* 33:990-997, 2023.
- ・Tomizuka T, Kikuchi H, Okubo M, Asako K, Miyata S, Kono H. Natural history of Behçet's disease focusing on remission of oral ulcers. *Mod Rheumatol.* 33:556-573, 2023.
- ・Tsukui D, Kimura Y, Kono H. GM-CSF

receptor/SYK/JNK/FOXO1/CD11c signaling promotes atherosclerosis. *iScience.* 26:107293, 2023.

- ・Kuwana M, Bando M, Kawahito Y, Sato S, Suda T, Kondoh Y; CTD-ILD Delphi Collaborators. Identification and management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: evidence-based Japanese consensus statements. *Expert Review Respir Med.* 17:71-80, 2023.
- ・Kotani T, Matsuda S, Okazaki A, Nishioka D, Watanabe R, Gon T, Manabe A, Shoji M, Kadoba K, Hiwa R, Yamamoto W, Hashimoto M, Takeuchi T. Risk prediction model for mortality in microscopic polyangiitis: multicentre REVEAL cohort study. *Arthritis Res Ther* 25:223, 2023.
- ・Iwasaki T, Watanabe R, Zhang H, Hashimoto M, Morinobu A, Matsuda F. Identification of the VLDLR locus associated with giant cell arteritis and the possible causal role of low-density lipoprotein cholesterol in its pathogenesis. *Rheumatology*, doi.org/10.1093/rheumatology/keae075.
- ・Manabe A, Kadoba K, Hiwa R, Kotani T, Shoji M, Shirakashi M, Tsuji H, Kitagori K, Akizuki S, Nakashima R, Yoshifuji H, Yamamoto W, Okazaki A, Matsuda S, Gon T, Watanabe R, Hashimoto M, Morinobu A. Risk factors for serious infections and infection-related mortality in patients with microscopic polyangiitis: Multicentre REVEAL cohort study. *Mod Rheumatol.* 2024, doi: 10.1093/mr/roae024.
- ・Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, Hiraguchi M, Sugiyama T, Amano K, Umibe T, Kono H, Kurasawa K, Kita Y, Matsumura R, Kaneko Y, Ninagawa K, Hiromura K, Kagami S, Inaba Y, Hanaoka H, Ikeda K, Nakajima H and LoVAS collaborators. Reduced-dose versus high-dose

glucocorticoids added to rituximab on remission induction in ANCA-associated vasculitis: predefined 2-year follow-up study. *Ann Rheum Dis* 83:96-102, 2024.

Abe Y, Fujii T, Miyawaki Y, Sugihara T, Uchida HA, Maejima Y, Watanabe Y, Hashimoto T, Miyamae T, Nakaoka Y, Harigai M, Tamura M. The real-world clinical decisions of physicians in the management of Takayasu arteritis and giant cell arteritis in Japan: A cross-sectional web-questionnaire survey. *Mod Rheumatol* 2024, doi: 10.1093/mr/roae034.

・岩田 慈、藤井 隆夫. 血管炎(皮膚症状以外). 炎症と免疫. 31:159-162, 2023.

・中島 墨, 冨塚 崇史, 大久保 麻衣, 浅子 来美, 菊地 弘敏, 河野 肇, 飯島 孝四郎, 多田 弥生, 羽賀 敏博, 笹島 ゆう子. 発熱と結節性紅斑で発症し, PET-CT で上腕骨・関節・皮下に炎症所見を認めた一例. *関東リウマチ*. 55:113, 2023.

・大久保 麻衣、河野 肇. ANCA 関連血管炎 : 補体 C5a 受容体阻害薬(アバコパン). *臨床免疫・アレルギー科*. 493, 2023, 科学評論社. 東京.

・藤井 隆夫. Part 2 ANCA 関連血管炎の基礎と臨床. 病因 2. 薬剤・環境要因. 2023. 針谷 正祥、成田 一衛. 須田 隆文 編. ANCA 関連血管炎診療ガイドライン. pp.103-104, 診断と治療社、東京、2023.

・杉山 斉. Part 2 ANCA 関連血管炎の基礎と臨床. 診断へのアプローチ. 2. 臓器病変 ①腎臓. 針谷 正祥、成田 一衛. 須田 隆文 編. ANCA 関連血管炎診療ガイドライン. pp. 112-114, 診断と治療社、東京、2023.

・坂東 政司. Part 2 ANCA 関連血管炎の基礎と臨床. 診断へのアプローチ. 2. 臓器病変 ②肺. 針谷 正祥、成田 一衛. 須田 隆文 編. ANCA 関連血管炎診療ガイドライン. pp. 115-117, 診断と治療社、東京、2023.

## 2. 学会発表

・藤井 隆夫、渥美 達也、岡本 奈美、高橋 伸典、田村 直人、中島 敦夫、中島 亜矢子、松野 博明、林悦子、柳田 幸子、吉田 光宏、桑名 正隆、高木 理彰、竹内 勤. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を対象としたメボリズムマブ製造販売後調査の中間集計結果. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2023 年 4 月, 福岡.

・山下 勝智、岩田 慈、田中 克典、松宮 遼、田端佳世子、藤井隆夫. 潰瘍性大腸炎合併高安動脈炎の診断後に自然経過で血管炎が軽快した一例. 第 38 回日本臨床リウマチ学会, 2023 年 11 月、福岡.

・中島 墨、吉田 智成、大久 俊輝、鈴木 智博、児玉華子、野木 真一、津野 宏隆、小宮 明子、河野 肇、松井 利浩. SARS-CoV-2 ワクチン接種後に発症した大動脈炎症候群の 1 例. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2023 年 4 月, 福岡.

・真辺 諄、門場 啓一郎、日和 良介、小路 幹人、白柏 魅怜、辻 英輝、北郡 宏次、秋月 修治、中嶋 蘭、吉藤 元、山本 渉、岡崎 彩奈、松田 翔悟、小谷 卓矢、権 好穂、渡部 龍、橋本 求、森信 暁雄. 顕微鏡的多発血管炎における感染症リスク因子の検討-関西多施設共同研究 REVEAL cohort より-. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2023 年 4 月, 福岡.

・小路 幹人、日和 良介、真辺 諄、門場 啓一郎、白柏 魅怜、辻 英輝、北郡 宏次、秋月 修治、中嶋 蘭、吉藤 元、山本 渉、岡崎 彩奈、松田 翔悟、小谷 卓矢、権 好穂、渡部 龍、橋本 求、森信 暁雄. 関西多施設共同研究 REVEAL cohort を用いた顕微鏡的多発血管炎における診断時の MPO-ANCA 値による臨床的特徴の検討. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2023 年 4 月, 福岡.

・岡崎 彩奈、松田 翔悟、権 好穂、渡部 龍、小路 幹人、真辺 諄、門場 啓一郎、日和 良介、山本 渉、小谷 卓矢、橋本 求、武内 徹. 顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 患者の臨床背景に基づく層別化に関する検討

-関西多施設 REVEAL cohort より-. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2023 年 4 月, 福岡.

・小谷 卓矢、松田 翔悟、岡崎 彩奈、門場 啓一郎、小路 幹人、真辺 諄、権 好穂、山本 渉、日和 良介、渡部 龍、橋本 求、武内 徹. 顕微鏡的多発血管炎の生命予後に関する因子の検討-関西多施設共同研究 REVEAL cohort より-. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2023 年 4 月, 福岡.

・小谷 卓矢、松田 翔悟、岡崎 彩奈、門場 啓一郎、

小路 幹人、真辺 諄、権 好穂、山本 渉、日和 良介、渡部 龍、橋本 求、武内 徹. 顕微鏡的多発血管炎の原疾患死亡に関連する因子の検討-関西多施設共同研究 REVEAL cohort より-. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2023 年 4 月, 福岡.

H. 知的財産権の出願・登録

該当なし

# 【国際臨床研究分科会】

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  
令和5年度 分担研究報告書

国際臨床研究分科会活動報告

研究分担者：

駒形 嘉紀 杏林大学 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  
河野 肇 (兼) 帝京大学 医学部 教授  
吉藤 元 (兼) 国立大学法人京都大学大学院医学研究科 講師  
古田 俊介 (兼) 千葉大学 医学部附属病院 特任准教授

研究協力者：

黒川真奈絵 聖マリアンナ医科大学大学院疾患バイオマーカー標的分子制御学 大学院教授  
田巻 弘道 聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center 医長  
木田 節 京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学 病院助教  
吉田 尚弘 自治医科大学附属さいたま医療センター耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授  
伊藤 吹夕 帝京大学アジア国際感染症制御研究所 助教

研究要旨 血管炎疾患の医療水準・患者 QOL 向上に関する国際的研究に日本が積極的に関与していくために、各種国際学会・世界の血管炎研究者が集まる会議に参加し、各種国際共同研究への参画の検討をした。また血管炎に関する新規検査・治療法の開発状況の情報を収集し、班員に広く周知することで国際共同研究の推進へ寄与した。

A. 研究目的

国際臨床研究分科会は、今年度の新研究班より横断領域分科会より独立し、国際臨床研究の継続・新規参加検討および新規治療情報の入手を中心に行っていくこととなった。本研究班における各種診療ガイドライン策定を補助するとともに、全身性血管炎に関する国際的な知識やガイドラインの啓蒙を班員に行い、国際共同研究や血管炎に関する国際会議への参加支援を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1. 血管炎国際会議への参画：血管炎国際会議

(eular, ACR, Vasculitis Clinical Investigators Meeting, APLAR, International Vasculitis Workshop)に参加し、国際交流、情報収集、国際共同研究への参加検討を積極的に行う。高安動脈炎国際シンポジウムを開催する。

2. 国際共同研究支援：これまで行われてきた国際共同研究を継続しつつ、国際共同研究の最新情報を共有し、積極的な参加、支援を検討する。本年度は、① 国際共同研究 VPREG 継続、② AAV-PRO Japanese translation project 検証、③ AAV during COVID-19 pandemic 観察研究継続、④ NPO 法人膠原病・リウマチ・血管炎サポートネットワ

ーク（膠サポ）の海外活動の支援、などを行った。  
また急遽開催されることとなった CHCC2012 の改訂会議に、当研究班の歴代研究代表者や顧問とともに、当分科会からも分担研究者が参加した。

3. これまでに引き続き国内外の血管炎の新規治療薬・新規治療薬・治療法、検査の開発状況に関して情報収集し、班員に広く共有した。  
(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。国際学会や会議への参加に関して、倫理面での問題は存在しない。

### C. 研究結果

1. 2023年4月22日に佐賀にてアジア環太平洋リウマチ学会 (APLAR) と合同で、高安動脈炎国際シンポジウムを開催した。

2. 2023 Eular in Milano (2023年6月)に参加し、2024年4月にBarcelonaにおいて行われた第21回 International Vasculitis Workshop にむけての International organizing committee への日本人の参加や共同企画の検討を Dr. David Jayne らに依頼し、当研究班からも田村班長、鈴木顧問、有村顧問、針谷顧問、猪原先生、坪井先生、駒形が International committee のメンバーとなり、プログラムの企画提案、査読委員などを分担することとなった。

3. 2023年11月11日、VCRC主催の Vasculitis Clinical Investigators Meeting が San Diego において行われ、班員から田村班長、鈴木顧問、猪原先生、吉藤先生、河野先生、川嶋先生、駒形が参加した。同会において日本から患者団体として膠サポの大河内範子様が日本における患者団体の活動報告を発表された。

4. 2023年11月12日、ACRの患者セッションにおいて、同じく膠サポの大河内範子様がシンポジウムにおいて発表され、それらに班員数名が参加して支援した。また膠サポはACRにブースを出展し、世界各国のドクターがブースを訪れた。

5. 2024年4月にMaria Cidらを会長とする第21回 International Vasculitis Workshopに班員の施設からも数多くの演題登録を頂いた。

6. 2024年11月11日にVCRC主催で開かれた Vasculitis Clinical Investigators Meeting における発表を中心に、国内外の血管炎の新規治療薬・新規治療薬・治療法の情報を収集（研究協力者・田巻）、検査の開発状況に関して clinicalTrials.gov などを中心に情報収集し（研究協力者・黒川）、今年度に2回行われた班会議において班員に広く共有した。また、その成果をホームページにて公開した。

### D. 考察

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

### E. 結論

当分科会の活動が、血管炎班全体の活動の活性化に寄与していると考えられる。

### F. 健康危険情報

特になし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

・Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Al-Jayyousi R, Andrews J, Bruchfeld A, Camilleri B, Carette S, Cheung CK, Derebail V, Doulton T, Ferraro A, Forbess L, Fujimoto S, Furuta S, Gewurz-Singer O, Harper L, Ito-Ihara T, Khalidi N, Klocke R, Koenig C, Komagata Y, Langford C, Lanyon P, Luqmani R, McAlear C, Moreland LW, Mynard K, Nachman P, Pagnoux C, Peh CA, Pusey C, Ranganathan D, Rhee RL, Spiera R, Sreih AG, Tesar V, Walters G, Wroe C, Jayne D, Merkel PA; RITAZAREM co-investigators.  
Rituximab versus azathioprine for maintenance

of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial.

*Ann Rheum Dis.* 2023; 82:937-944.

•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.* 2023; 33:1145-1153.

•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.* 2023; 33:1117-1124.

• 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; 62(12): 3924-3931

•Yoshida Y, Nakamoto N, Oka N, Kidoguchi G, Hosokawa Y, Araki K, Ishitoku M, Watanabe H,

Sugimoto T, Mokuda S, 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, 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, Kawaguchi T, Kawahito Y, Hirata S. Seasonal Influence on Development of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Retrospective Cohort Study Conducted at Multiple Institutions in Japan (J-CANVAS). *J Rheumatol*, 2023; 50(9): 1152-1158

• Sofue H, Kida T, Hirano A, Omura S, 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, Fujioka K, Fujii W, Seno T, Wada M, Kohno M, Kawahito Y. Optimal Dose of Intravenous Cyclophosphamide during remission induction therapy in ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study of J-CANVAS. *Mod Rheumatol*, 2023 Oct 6:road099. doi: 10.1093/mr/road099. Epub ahead of print. PMID: 37801552.

• Kobayashi H, Yoshida Y, Kida T, Yajima N, Ito-Ihara T, Kawaguchi T, Kawahito Y, Hirata S; Japan Collaborative Registry of ANCA-Associated Vasculitis Study Group. Seasonal Effects on Relapse of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Retrospective Multicenter Cohort Study in Japan (J-CANVAS). *J Rheumatol*, 2024 Feb 15: jrheum.2023-1079. doi:10.3899/jrheum.2023-1079. Epub ahead of print. PMID: 38359936.

• Junek ML, Merkel PA, Vilayur E, Wald R, Khalidi N, Jayne D, Walsh M; PEXIVAS investigators. The risk of relapse of ANCA-associated vasculitis in a randomized controlled trial of plasma exchange and glucocorticoids. *Arthritis Rheumatol*, 2024 Mar 14. doi: 10.1002/art.42843. Epub ahead of print. PMID: 38485450.

• 駒形嘉紀: SLE と AAV の新展開 各論—新規薬剤を中心に メボリズマブ 腎と透析 94: 982-987, 2023.

• 駒形嘉紀: ANCA 関連血管炎と補体代替経路 別冊 Bio Clinica 慢性炎症と疾患 12(2):26-31, 2023.

• 駒形嘉紀: EGPA—最近の話題 リウマチ科 70:337-344, 2023

• 駒形嘉紀: わが国の ANCA 関連血管炎(AAV)研究 アレルギーの臨床 43(11): 838, 2023.

• 駒形嘉紀: ANCA 関連血管炎の寛解維持療法におけるリツキシマブの位置づけ リウマチ科 70:635-640, 2023

## 2. 学会発表

• SOKO KAWASHIMA, Yoshinori Komagata, Mitsumasa kishimoto, Shinya Kaname.

Analysis of clinical outcomes in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)

treated with mepolizumab over 2 years for remission induction or maintenance

: a single center experience in Japan. American College of Rheumatology 2023, San diego, USA, May 10-16, 2023

• Soko Kawashima, Yoshinori Komagata, Riyo Yokota, Tomoya Hibino, Yuka Date, Koichi Usui, Jin Yamamoto, Nobuhiro Ayuzawa, Noriko Ikegaya, Takahisa Kawakami, Mitsumasa Kishimoto, Shinya

Kaname .

Analysis of clinical outcomes in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) treated with mepolizumab over 2 years for remission induction or maintenance: a single center experience in Japan. Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress 2023, Chiang mai, Thailand, December 8-11, 2023

• 駒形嘉紀: 現在の EGPA 診療の課題 日本リウマチ学会総会・学術集会 ランチョンセミナー2, 福岡, 2023. 4. 24

• 駒形嘉紀: リウマチ・膠原病診療におけるプレコンセプション外来 関東連合産科婦人科学会 シンポジウム 特別講演, 2023. 6. 18

• 駒形嘉紀: ANCA 関連血管炎治療におけるアバコパンの役割 第 32 回日本リウマチ学会近畿支部学術集会 スイーツセミナー3, 奈良, 2023. 8. 27

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5年度 分担研究報告書

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、国際臨床研究分科会が新たに組織された。国際臨床研究分科会において、国際交流・国際共同研究の活性化のため、血管炎国際会議に参加し、国際交流、情報収集、国際共同研究への参加を積極的に行った。

A. 研究目的

国際共同研究分科会において、国際共同研究への参加支援を実施する。

B. 研究方法

国際共同研究分科会は、下記メンバーで構成される。

分科会長：駒形嘉紀 (杏林大学医学部 教授)

研究分担者：

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

河野肇 (帝京大学医学部 教授)

吉藤元 (京都大学大学院医学研究科 講師)

古田俊介 (千葉大学医学部附属病院 特任准教授)

研究協力者：

黒川真奈絵 (聖マリアンナ医科大学大学院 大学院教授)

田巻弘道 (聖路加国際病院 医長)

木田節 (京都府立医科大学大学院医学研究科 病院助教)

吉田尚弘 (自治医科大学附属さいたま医療センター 教授)

伊藤吹夕 (帝京大学 アジア国際感染症制御研究所 助教)

国際共同研究分科会では、下記の国際共同研究について、支援を行った。

1) Vasculitis Clinical Research Investigators Meeting 2023 (2023/11/11、サンディエゴ)

2) V-PREG: Vasculitis Pregnancy Registry (NCT02593565)

3) 皮膚血管炎に対する国際共同臨床試験 ARAMIS: (jRCTs051190112, NCT02939573)

4) ANCA 関連血管炎疾患特異的 QOL 調査票 AAV-PRO 日本語翻訳プロジェクト

5) AAV during COVID-19 研究 (J-CANVAS)

6) 21<sup>st</sup> International Vasculitis Workshop 2024, Barcelona の準備 (2024/4/7-2024/4/10、バルセロナ)

C. 研究結果

1) Vasculitis Clinical Research Investigators Meeting 2023 が 2023/11/11、VCRC 主催で米国サンディエゴで開催されたため参加のうえ情報収集を行なった。

2) V-PREG: Vasculitis Pregnancy Registry (NCT02593565): VCRC プロジェクトとしての国際妊娠レジストリ。妊娠ハンドアウトが完成した。

2023/11/10 に米国患者会である Vasculitis Foundation との会議で報告するとともに、2023/11/11 に開催された Vasculitis Clinical Research Investigators Meeting 2023 においても、妊娠ハンドアウト作成経緯を報告した。また、班のホームページに掲載した。

3) 皮膚血管炎に対する国際共同臨床試験 ARAMIS: jRCTs051190112, NCT02939573 皮膚血管炎に対するアザチオプリン、ジアフェニルスルホン、コルヒチンの RCT。日本では東北医科薬科大学 川上民裕 Dr が特定臨床研究として府立医大 CRB 承認、2020/2/24-jRCT 公開後実施。日本から 8 例登録。日本のみ 2022 年 12 月に終了し、2023 年 1 月 site close した。2023/11/11 に開催された Vasculitis Clinical Research Investigators Meeting 2023 において現状経過について情報収集を行い、世界全体合計で 90 例の登録を目標に、試験実施中であることを確認した。

4) ANCA 関連血管炎疾患特異的 QOL 調査票 AAV-PRO 日本語翻訳プロジェクト: 英国ブリストル大学 と米国 VCRC 他が主体となり英語版が完成。世界 13 か国語の翻訳が完了、日本版についてプロトタイプを完成させた。日本語版 AAV-PRO の validation 研究を J-CANVAS-PRO 研究として立案し、京都府立医科大学附属病院医学審査委員会での中央審査を受け、2023/12/8 に受付番号 ERB-C-3023 として承認された。

5) AAV during COVID-19 研究  
米国ジョージア州ホプキンス大学およびEUVASによる国際共同観察研究。日本では京都府立医大、順天堂大学、山梨大学などを中心として実施した。日本データも参照した論文が公開された。海外データ入手し、

比較検討論文を投稿中である。

6) International Vasculitis Workshop 2024  
大会長を Dr. Maria Cid として、2024/4/7-10、バルセロナで開催される。当班から international scientific committee が選出された。同時に開催される、Networking Research Meeting、CHCC2024 会議についても当班から参画できるよう調整を行った。

(倫理面への配慮)

ARAMIS 試験は、臨床研究法を遵守して行った。  
J-CANVAS-PRO 研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針を遵守して行っている。

#### D. 考察

国際共同研究分科会において、多種の国際共同研究へ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) Junek ML, Merkel PA, Vilayur E, Wald R, Khalidi N, Jayne D, Walsh M; **PEXIVAS investigators**. The risk of relapse of ANCA-associated vasculitis in a randomized controlled trial of plasma exchange and glucocorticoids. *Arthritis Rheumatol*. 2024 Mar 14. doi: 10.1002/art.42843. Epub ahead of print. PMID: 38485450.

2) Kobayashi H, Yoshida Y, Kida T, Yajima N, **Ito-Ihara**

- T**, Kawaguchi T, Kawahito Y, Hirata S; Japan Collaborative Registry of ANCA-Associated Vasculitis Study Group. Seasonal Effects on Relapse of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Retrospective Multicenter Cohort Study in Japan (J-CANVAS). *J Rheumatol*. 2024 Feb 15;jrheum.2023-1079. doi: 10.3899/jrheum.2023-1079. Epub ahead of print. PMID: 38359936.
- 3) Sofue H, Kida T, Hirano A, Omura S, 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, Fujioka K, Fujii W, Seno T, Wada M, Kohno M, Kawahito Y. Optimal Dose of Intravenous Cyclophosphamide during remission induction therapy in ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study of J-CANVAS. *Mod Rheumatol*. 2023 Oct 6;road099. doi: 10.1093/mr/road099. Epub ahead of print. PMID: 37801552.
  - 4) Yoshida Y, Nakamoto N, Oka N, Kidoguchi G, Hosokawa Y, Araki K, Ishitoku M, Watanabe H, Sugimoto T, Mokuda S, 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, 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**, Kawaguchi T, Kawahito Y, Hirata S. Seasonal Influence on Development of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Retrospective Cohort Study Conducted at Multiple Institutions in Japan (J-CANVAS). *J Rheumatol*. 2023;50(9):1152-1158.
  - 5) 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, Kawahito Y, Hirata S, 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;62(12):3924-3931.
  - 6) Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Al-Jayyousi R, Andrews J, Bruchfeld A, Camilleri B, Carette S, Cheung CK, Derebail V, Doultou T, Ferraro A, Forbess L, Fujimoto S, Furuta S, Gewurz-Singer O, Harper L, **Ito-Ihara T**, Khalidi N, Klocke R, Koenig C, Komagata Y, Langford C, Lanyon P, Luqmani R, McAlear C, Moreland LW, Mynard K, Nachman P, Pagnoux C, Peh CA, Pusey C, Ranganathan D, Rhee RL, Spiera R, Sreih AG, Tesar V, Walters G, Wroe C, Jayne D, Merkel PA; RITAZAREM co-investigators. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(7):937-944.
  - 7) 川上民裕, 有村義宏, 池田高治, 石黒直子, 石津明洋, 伊藤吹夕, 猪原登志子, 沖山奈緒子, 小野さち子, 要伸也, 岸部麻里, 小寺雅也, 渋谷倫太郎, 菅原弘二, 鈴木和男, 清島真理子, 田中麻衣子, 辻本康, 長谷川稔, 張田豊, 古川福実, 宮脇義亜, 山口由衣, 吉崎歩, 皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン策定委員会. 皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン 2023 IgA 血管炎, クリオグロブリン血症性血管炎, 結節性多発動脈炎, リベド様血管症の治療の手引き 2023. *日本皮膚科学会雑誌* 2023;133(9): 2079-2134 (2023)
  - 8) 猪原登志子. 【ANCA 関連血管炎の病態と治療】 AAV の病態と環境因子. *アレルギーの臨床* 2023;43(11):839-844. (2023)

## 2. 学会発表

- 1) 河森一毅, 小黒奈緒, 大村知史, 中込大樹, 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, 森山繭子, 高谷亜由子, 宮脇義亜, 川人豊, 猪原登志子, 木田節, 川口崇, 矢嶋宣幸. ANCA 関連血管炎(AAV)治療中のサイトメガロウイルス(CMV)再活性化のリスク因子に関する 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 67 回 Page848 (2023)
  - 2) 祖父江秀晃, 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, 岡崎亮太, 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 IVCY 用量と重症感染症発生の検討 J-CANVAS 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 67 回 Page792 (2023)
  - 3) 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, 岡崎亮太, 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, 福田互, 川人豊. ANCA 関連血管炎のレジストリ研究 気管支拡張症などの慢性下気道疾患が顕微鏡的多発血管炎の予後に与える影響 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 67 回 Page631 (2023)
  - 4) 荻田千愛, 野口和照, 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, 武内徹, 一瀬邦弘, 加藤将, 柳井亮, 松尾祐介, 下島恭弘, 西岡亮, 岡崎亮太, 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, 松井聖. ANCA 関連血管炎の治療戦略 本邦での AAV における RTX 療法の有効性・安全性に関して J-CANVAS レジストリを用いた臨床研究. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 67 回 Page596 (2023)
  - 5) 間渕央子, 木田節, 小林義照, 花井俊一朗, 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, 岡崎亮太, 森山繭子, 高谷亜由子, 宮脇義亜, 猪原登志子, 川口崇, 矢嶋宣幸, 川人豊, 中込大樹. ANCA 関連血管炎の診断 日本人コホートによる ACR/EULAR 2022 ANCA 関連血管炎分類基準の検証 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 67 回 Page524 (2023)
- 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  
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5年度 分担研究報告書

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膠原病リウマチ内科学 准教授

岩田直美 あいち小児保健医療総合センター免疫アレルギーセンター 副センター長

伊藤秀一 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学 教授

神田祥一郎 東京大学小児科 講師

三浦健一郎 東京女子医科大学腎臓小児科 准教授

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

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 小児血管炎研究は、高安動脈炎、結節性多発動脈炎、ANCA 関連血管炎、川崎病を研究対象疾患とし、中・小型血管炎臨床分科会、大型血管炎臨床分科会の中で研究を進めつつ小児血管炎研究および啓蒙活動を横断的に推し進めた。小児高安動脈炎におけるトシリズマブ使用実態調査を開始した。結節性多発動脈炎は全国調査が進行中である。川崎病においては発症リスク、重症化リスクに係る遺伝要因の探索、新型コロナウイルス感染症下での川崎病の発生状況、COVID-19 関連多系統炎症性症候群(MIS-C)とKDとの関連についての全国実態調査を展開した。ANCA 関連血管炎では学会学術集会でのワークショップ・シンポジウム開催や論文作成を中心に啓蒙活動を行った。

小児血管炎の診断基準・治療指針・重症度分類、疫学調査、小児から成人への移行期医療、妊娠・出産などについての研究を進め、成人血管炎と対比することで小児血管炎の特徴を明らかにする。さらに、シンポジウム、公開講座などを企画、開催し啓蒙活動を行っていく。

A. 研究目的

小児領域における難治性血管炎および周辺疾患（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、ANCA 関連血管炎、川崎病）の研究を横断的に推し進める。

B. 研究方法

【小児血管炎研究】1) 小児血管炎疾患について研究状況の情報共有を図る。2) 小児血管炎研究合同シンポジウムを開催する。

【高安動脈炎, TAK】1) 小児 TAK のトシリズマブ (TCZ) 使用例を含む実態調査：小児 TAK の臨床において、12 歳未満の TAK における TCZ<sub>sc</sub> の適用拡大や TCZ<sub>iv</sub> の適用取得のメディカルニーズがある。公知申請で適用拡大を狙うことを前提とし、日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会、日本小児循環器学会の会員の施設における小児 TAK に対する TCZ の使用実態（有効性・安全性）の調査、小児 TAK 患者の保護者の意見の集約、小児例における PK/PD デー

タの収集をすすめる。2) 小児 TAK の CTP (consensus treatment plan) の作成；前項の TAK 使用実態調査結果を踏まえ検討を行う。

【結節性多発動脈炎， PAN】 中・小型血管炎臨床分科会において小児を含む PAN の実態調査に加わる。

【川崎病， KD】 1) KD の発症リスク、重症化リスクに係る遺伝要因を探索する。2) 新型コロナウイルス感染症下での KD の発生状況、COVID-19 関連多系統炎症性症候群 (MIS-C) と KD との関連について全国調査を展開する。3) KD 既往患者、家族を対象とした勉強会、公開講座を開催する。

【ANCA 関連血管炎， AAV】 1) 小児血管炎、MPA/GPA WG に参加し活動を行う。2) 小児 AAV における啓蒙活動を行う。3) 2014 年以降の指定難病・小児慢性特定疾病における MPA、GPA、EGPA のデータを解析する。

(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

【小児血管炎研究】小児血管炎研究合同シンポジウムはこれまでに 2 回開催されてきた。第 3 回を企画する。

【TAK】 1), 2) とともに関連学会と連携してすすめる。現在 PMDA との交渉を前提として中外製薬の意向を確認中である。2) については、1) を先行し適切な段階で北米の CARRA (The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) のメソッドをモデルに本邦の小児リウマチ医を中心としたコンセンサスを取りまとめる予定である。

【PAN】中・小型血管炎臨床分科会の中で PAN 全国疫学調査が継続している。現在、一次調査が終了し、今後二次調査を行う予定である。

【KD】 1) 昨年に引き続き易罹患性の顕著な違いがみられた一卵性双生児とその両親の全ゲノムシーケンスデータの解析、ステロイドによる強化初期治療を受けた際の重症化リスクの遺伝要因に関するゲノムワイド関連解析を進めている。後者においては複数見出された候補領域の関連を別の患者パネルで検証する中で、ステロイドによる強化の有無にかかわらず初期治療への抵抗性と関連する遺

伝子バリエーションが特定されている。2) MIS-C に関する全国調査が日本川崎病学会、日本小児科学会、日本集中治療医学会、日本小児循環器学会、日本川崎病研究センターの協力の下で実施され、2023 年末までに約 100 例の臨床像が報告された。SARS-CoV-2 感染後に発症した川崎病との比較により両者の相違点が明確になってきた一方、鑑別が難しい例の存在も確認された。3) 2024 年 3 月に「川崎病勉強会 2023」を開催し、川崎病研究者、親の会など約 130 名が登録参加した。

【AAV】 1) 小児血管炎、MPA/GPA WG に参加・解析を継続する。2) 指定難病・小児慢性特定疾病における MPA、GPA、EGPA のデータを調査中である。

#### D. 考察

小児血管炎研究体制は、本年度も継続した活動を計画、実施している。

#### E. 結論

臨床分科会で研究を継続すると共に、小児血管炎研究体制として横断的な情報共有を行うために活動する。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Fukuda S, Tanaka S, Kawakami C, Kobayashi T, Ito S; Japan Environment and Children's Study Group. Maternal Serum Folic Acid Levels and Onset of Kawasaki Disease in Offspring During Infancy. *JAMA Netw Open*. 2023;6(12):e2349942. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.49942.
2. Broderick C, Kobayashi S, Suto M, Ito S, Kobayashi T. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;1(1):CD014884. doi:10.1002/14651858.CD014884.pub2.
3. Nozawa T, Kamiyama Y, Hattori S, Nishimura K, Ito S. Purple eyelid sign in multisystem inflammatory syndrome in children. *Komatsu*

- Y, *Pediatr Int.* 2023;65(1):e15510. doi: 10.1111/ped.15510.309-314(2023.04)
4. Nakamura H, Kikuchi A, Sakai H, Kamimura M, Watanabe Y, Onuma R, Takayama J, Tamiya G, Mashimo Y, Ebata R, Hamada H, Suenaga T, Onouchi Y, Kumaki S. Case Report: Identification of a CARD8 variant in all three patients with PFAPA syndrome complicated with Kawasaki disease. *Front Pediatr.* 2024 Mar 5;12:1340263.
  5. Murayama Y, Hamada H, Shiko Y, Onouchi Y, Kakimoto N, Ozawa Y, Hanaoka H, Hata A, Suzuki H. Risk factors for coronary artery abnormalities and resistance to immunoglobulin plus ciclosporin A therapy in severe Kawasaki disease: subanalysis of the KAICA trial, randomized trial for ciclosporin A as the first-line treatment. *Front Pediatr.* 2023 Dec 15;11:1321533.
  6. Harigai M, Miyamae T, Hashimoto H, Umetsu K, Yamashita K, Nakaoka Y. A multicentre, large-scale, observational study of tocilizumab in patients with giant cell arteritis in Japan. *Mod Rheumatol.* 2023 Jul 31:road074.
  7. 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 Dec 22;34(1):167-174.
  8. 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 ACTEMRA® (ACT)-Bridge study. *Mod Rheumatol.* 2023 Aug 25;33(5):998-1006.
  9. Yamazaki S, Izawa K, Matsushita M, Moriichi A, Kishida D, Yoshifuji H, Yamaji K, Nishikomori R, Mori M, Miyamae T. Promoting awareness of terminology related to unmet medical needs in context of rheumatic diseases in Japan: a systematic review for evaluating unmet medical needs. *Rheumatol Int.* 2023 Nov;43(11):2021-2030.
  10. Yokouchi Y, Asakawa N, Oharaseki T, Takahashi K: Thirty-year overview of Japanese autopsy cases of Takayasu arteritis -Results of analysis of Japanese autopsy reports. *Mod Rheumatol.* 2023 Dec 29:road117. doi: 10.1093/mr/road117.
  11. 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.
  12. 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.
  13. Shimizu S, Ayusawa M, Go H, Nakazaki K, Namiki H, Kasuga Y, Nishimura K, Kanazawa K, Morohashi T, Morioka I. Characteristics of Kawasaki Disease Patients during the COVID-19 Pandemic in Japan: A Single-Center, Observational Study. *Children (Basel).* 2021 Oct 13;8(10):913. doi: 10.3390/children8100913.
  14. 伊藤 秀一. 川崎病に対するアフェレシス(解説). *小児科診療 (0386-9806)87 巻 1 号* Page51-55(2024.01)
  15. 伊藤 秀一. 小児の治療方針リウマチ・膠原病血管炎症候群(解説) *小児科診療 (0386-9806)86 巻春増刊*
  16. 鮎澤 衛: 厚生労働省診療の手引き編集委員会 (委員長: 加藤康幸) 編: 小児多系統炎症性症候群 (MIS-C) . 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第 10.0 版. p.12-13 2023年8月21日
  17. 横内幸, 浅川奈々絵, 高橋 啓: 川崎病に伴

- う冠動脈瘤の病理. 日本臨牀 81: 71 -75 , 2023
18. 高橋 啓: 大動脈の IAAA と高安動脈炎癒痕期. 病理と臨床 41 : 1181 -1185 , 2023
2. 学会発表
1. Miyamae T. Takayasu arteritis and reproduction. 25th Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress. Dec. 2023, Chiang Mai
2. 小山 裕太郎, 三浦 大, 小林 徹, 鉾崎 竜範, 菅沼 栄介, 沼野 藤人, 古野 憲司, 塩野 淳子, 布施 茂登, 深澤 隆治, 三谷 義英:冠動脈瘤を伴う川崎病患者のレジストリ研究 KIDCAR. 第 59 回日本小児循環器学会総会、横浜、2023.07
3. 横内幸, 高橋啓: 川崎病冠動脈炎後遺症を残した若年者の冠動脈変化(シンポジウム). 第 31 回日本心血管インターベンション治療学会; CVIT 2023, 福岡, 2023. 08
4. 浅川奈々絵, 横内幸, 三浦典子, 大野尚仁、高橋啓: Syk 阻害薬は *Candida albicans* 菌体成分誘導性マウス血管炎を抑制する-血清サイトカインの検討-. 第 113 回日本病理学会総会, 名古屋, 2024. 03
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: 川崎病既往成人における冠動脈後遺症と粥状硬化症との関連. 第 112 回日本病理学会総会, 下関, 2023. 04
- H. 知的財産権の出願・登録  
該当なし

## IV. 刊行物一覽

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
大久保麻衣、河野肇	ANCA 関連血管炎：補体 C5a 受容体阻害薬(アバコパン)	臨床免疫・アレルギー科編集委員会	臨床免疫・アレルギー科 = Clinical immunology & allergology	科学評論社	東京	2023	493
加部幸子、田中隆光、鎌田昌洋、河野肇、石田剛、笹島ゆう子、宮倉崇、多田弥生	特集 膠原病 再発性多発軟骨炎の 1 例		皮膚科の臨床	金原出版	東京	2023	1996
杉山 斉	臓器病変①腎臓	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	2023	112-114
川上 民裕	皮膚科領域からみた EGPA		アレルギーの臨床	株式会社北隆館	東京	2024	114-118
川上 民裕	皮膚血管炎 (IgA 血管炎、皮膚動脈炎)	石河晃	最新ガイドラインに基づく皮膚疾患診療指針 2023-2024	(株) 総合医学社	東京	2023	69-74
川上 民裕	肢端紫藍症 皮膚白血球破砕性血管炎 網状皮斑(リベドー)		BIGDOC 家庭医学大全科	(株) 研友企画出版	東京	2023	
川上 民裕	IgA 血管炎	常深祐一郎	皮膚疾患 初期対応ノート	日本医事新報社	東京	2024	56-59
宮崎龍彦、小川弥生	ANCA 関連腎炎の組織分類	厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業・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	2023	192-195

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
田村 直人	ANCA 関連血管炎の病態と治療の Up-to-Date ANCA 関連血管炎の over view	日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌	43	50	2023
田村 直人	【膠原病の診断と治療のベストプラクティス】血管炎の診断と治療	Medical Practice	41	238-242	2024
Miyawaki Y, Fujii T, Anan K, Kodera M, Kikuchi M, Sada KE, Nagasaka K, Bando M, Sugiyama H, Kaname S, Harigai M, and 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.	33(5)	990-997	2023
岩田 慈、藤井 隆夫	血管炎(皮膚症状以外)	炎症と免疫	31(2)	159-162	2023
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 Rheumatology	33	566	2023
Daisuke Tsukui , Yoshitaka Kimura , Hajime Kono	GM-CSF receptor/SYK/JNK/FOXO1/CD11c signaling promotes atherosclerosis.	iScience	26	107293	2023
Masataka Kuwana, Izumi Kawachi, Yohei Kirino, Yoshiaki Ishigatsubo, Mitsuhiro Takeno	Effect of Infliximab on Chronic Progressive Behcet's Disease: Influence of the Timing of Introduction on the Patient Outcome.	Internal medicine	1969	481	2023
中島 壘, 富塚崇史, 大久保麻衣, 浅子来美, 菊地弘敏, 河野肇, 飯島孝四郎, 多田弥生, 羽賀敏博, 笹島ゆう子	発熱と結節性紅斑で発症し、PET-CT で上腕骨・関節・皮下に炎症所見を認めた一例	関東リウマチ	55	113	2023
Manabe A, Kadoba K, Hiwa R, Kotani T, Shoji M, Shirakashi M, Tsuji H, Kitagori K, Akizuki S, Nakashima R, Yoshifuji H, Yamamoto W, Okazaki A, Matsuda S, Gon T, Watanabe R, Hashimoto M, Morinobu A.	Risk factors for serious infections and infection-related mortality in patients with microscopic polyangiitis: Multicentre REVEAL cohort study	Mod Rheumatol	In press	In press	2024

Iwasaki T, Watanabe R, Zhang H, Hashimoto M, Morinobu A, Matsuda F.	Identification of the VLDLR locus associated with giant cell arteritis and the possible causal role of low-density lipoprotein cholesterol in its pathogenesis	Rheumatology	In press	In press	2024
Kotani T, Matsuda S, Okazaki A, Nishio D, Watanabe R, Gon T, Manabe A, Shoji M, Kadoba K, Hiwa R, Yamamoto W, Hashimoto M, Takeuchi T.	Risk prediction model for mortality in microscopic polyangiitis: multicentre REVEAL cohort study	Arthritis Res Ther	25	223	2023
Watanabe R, Hashimoto M.	Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Latest Findings and Updated Treatment Recommendations	J Clin Med	12	5996	2023
Matsuda S, Kotani T, Okazaki A, Nishio D, Watanabe R, Gon T, Manabe A, Shoji M, Kadoba K, Hiwa R, Yamamoto W, Hashimoto M, Takeuchi T.	Prediction model for respiratory-related mortality in microscopic polyangiitis with interstitial lung disease: multicentre REVEAL cohort study	Rheumatology	In press	In press	2023
Shiratori-Aso S, Nakazawa D, Kudo T, Kanda M, Ueda Y, Watanabe-Kusunoki K, Nishio S, Iwasaki S, Tsuji T, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A, Atsumi T.	CD47 blockade ameliorates autoimmunity via effector cell-mediated neutrophil extracellular traps.	JCI Insight	8(15)	e167486	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.	Inhibition of Toll-like receptor 4 and Interleukin-1 receptor prevent SARS-CoV-2 mediated kidney injury.	Cell Death Discov	9(1)	293	2023
Sato M, Nishibata Y, Masuda S, Nagamori T, Ishibazawa E, Yoshida Y, Takahashi H, Ishizu A, Takahashi S.	Demonstration of equivocal anti-glomerular basement membrane antibody positivity as a non-specific reaction through multiple immunologic assays in a case of pediatric asymptomatic hematuria.	Clin Biochem	120	110650	2023

Nakade I, Tamura Y, Hashimoto F, Arita Y, Hotta S, Fujigaya H, Arai S, Taniguchi M, Ogawa H, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A.	Bruton's tyrosine kinase is a possible therapeutic target in microscopic polyangiitis.	Arthritis Res Ther	25	215	2023
Mikami-Saitoh Y, Koyoyama H, Hirata Y, Kikuchi S, Sakai K, Mikami S, Moriyama G, Koyama N, Higashi M, Ishizu A, Uematsu K.	Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-negative Granulomatosis with Polyangiitis Manifesting Pulmonary Nodules and Genital Lesion.	Respir Med Case Rep	46	101951	2023
Kawakami T, Ikeda T, Yokoyama K, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A.	The presence of neutrophil extracellular traps in different forms of pyoderma gangrenosum.	J Cutan Immunol Allergy	6	241-244	2023
Ogawa H, Yokota S, Hosoi Y, Shindo A, Ogawa N, Yamamura R, Shimizu T, Nakade I, Arai S, Taniguchi M, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Iwasaki N, Ishizu A.	Methylprednisolone pulse enhanced neutrophil extracellular trap formation in mice with imiquimod-induced lupus-like disease, resulting in ischaemia of the femoral head cartilage.	Lupus Sci Med	10	e001042	2023
Makiyama A, Abe Y, Furusawa H, Kogami M, Ando T, Tada K, Onimaru M, Ishizu A, Yamaji K, Tamura N.	Polyarteritis nodosa diagnosed in a young male after COVID-19 vaccine: A case report.	Mod Rheumatol Case Rep	8(1)	125-132	2023
川上民裕, 有村義宏, 池田高治, 石黒直子, 石津明洋, 伊藤吹夕, 猪原登志子, 沖山奈緒子, 小野さち子, 要伸也, 岸部麻里, 小寺雅也, 渋谷倫太郎, 菅原弘二, 鈴木和男, 清島真理子, 田中麻衣子, 辻本康, 長谷川稔, 張田豊, 古川福実, 宮脇義亜, 山口由衣, 吉崎歩	皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン 2023—IgA 血管炎, クリオグロブリン血症性血管炎, 結節性多発動脈炎, リベド様血管症の治療の手引き 2023.	日本皮膚科学会雑誌	133(9)	2079-2134	2023
魚住 諒, 石津明洋	自己免疫疾患における NETosis	リウマチ科	69(4)	492-498	2023
麻生里佳, 中沢大悟, 石津明洋	NETosis と ANCA 関連血管炎	腎と透析	94(6)	930-933	2023

石津明洋	AAV の病態と好中球	アレルギーの臨床	43(10)	845-848	2023
Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Tomizawa H, Ueki S.	Presence of eosinophil extracellular trap cell death in the affected skin of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.	J Dermatol.	50(4)	551-555	2023
Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Nishibata Y, Masuda S, 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.	50(5)	e151-e152	2023
Yamamoto T, Yamasaki K, Yamanaka K, Komine M, Kawakami T, Yamamoto O, Kanekura T, Higuchi T, Takahashi T, Matsushima Y, Kikuchi N; Japanese Dermatological Association Pyoderma Gangrenosum Treatment Guidelines Drafting Committee.	Clinical guidance of pyoderma gangrenosum 2022	J Dermatol.	50(9)	e253-e275	2023
Ikeda T, Komatsu T, Yokoyama K, Kawakami T.	Earlier continuous administration of mepolizumab for EGPA based on cutaneous findings.	J Cutan Immunol Allergy.	6	132-133	2023
Yokouchi Y, Asakawa N, Oharaseki T, Takahashi K	Thirty-year overview of Japanese autopsy cases of Takayasu arteritis -Results of analysis of Japanese autopsy reports.	Mod Rheumatol.	Dec 29:road117.	doi: 10.1093/mr/road117.	2023
横内幸, 浅川奈々絵, 高橋啓	川崎病に伴う冠動脈瘤の病理	日本臨床	81	71-75	2023
高橋啓	大動脈の IAAA と高安動脈炎癒痕期	病理と臨床	41(8)	1181-1185	2023
高橋啓	日本人の名前がついた疾患—川崎病—	病理と臨床	41(11)	884-886	2023
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.	Modern Rheumatology	33(1)	1-11	2023
小林 一博, 酒々井夏子, 岩田 浩明, 宮崎 龍彦	VEXAS 症候群の一例	脈管学	63(1)	16-17	2023

Kurata A, Harada Y, Fujita K, Ohno SI, Takanashi M, Yoshizawa S, Nagashima Y, Nagao T, Yamaguchi J, Kuroda M.	Smooth muscle differentiation of coronary intima in autopsy tissues after sirolimus-eluting stent implantation.	Cardiovasc Pathol	66	107554	2023
Serizawa M, Serizawa K, Masui K, Toguchi M, Murakami K, Yamamoto T, Nagashima Y, Takagi T, Kurata A.	Metabolic and Epigenetic Reprogramming in a Case of Nuclear Protein in Testis (NUT) Carcinoma of the Retroperitoneum.	Cureus	16	e52814	2024
Harachi M, Masui K, Shimizu E, Murakami K, Onizuka H, Muragaki Y, Kawamata T, Nakayama H, Miyata M, Komori T, Cavenee WK, Michel PS, Kurata A, Shibata N.	DNA hypomethylator phenotype reprograms glutamatergic network in receptor tyrosine kinase gene-mutated glioblastoma.	Acta Neuropathol Commun	12	40	2024
中岡良和	肺動脈性肺高血圧症の病態解明と新規治療の展望	医学のあゆみ	284巻5号	408-414	2023
岡澤慎、中岡良和	炎症による肺動脈性肺高血圧症の病態形成機構	臨床免疫・アレルギー科	80巻4号	502-508	2023
Ishibashi T, Inagaki K, Okazawa M, Yamagishi A, Ohta-Ogo K, Asano R, Masaki T, Kotani Y, Ding X, Chikaishi-Kirino T, Maedera N, Shirai M, Hatakeyama K, Kubota Y, Kishimoto T, Nakaoka Y.	IL-6/gp130 signaling in CD4+ T cells drives the pathogenesis of pulmonary hypertension	Proc Natl Acad Sci U S A.	in press		
Arita Y, Ishibashi T, Nakaoka Y.	Current Immunosuppressive Treatment for Takayasu Arteritis	Circulation Journal.	Online doi: 10.1253/circj.CJ-23-0780.		2023
Harigai M, Miyamae T, Hashimoto H, Uemetsu K, Yamashita K, Nakaoka Y.	A multicentre, large-scale, observational study of tocilizumab in patients with giant cell arteritis in Japan	Mod Rheumatol.	Online doi: 10.1093/mr/road074.		2023
Ishii K, Shirai T, Kakuta Y, Machiyama T, Sato H, Ishii T, Harigae H, Fujii H.	Development of severe colitis in Takayasu arteritis treated with tocilizumab.	Clin Rheumatol.	41(6)	:1911-1918.	2022

Ito N, Shirai T, Toyohara T, Hashimoto H, Sato H, Fujii H, Ishii T, Harigae H.	"Coexistence of IgA nephropathy and renal artery stenosis in Takayasu arteritis: case report and literature review".	Rheumatol Int.	43(2).	391-398	2023
Shirai T, Sato H, Ishii T, Fujii H.	Dysbiosis in Takayasu arteritis complicated with infectious endocarditis following tocilizumab administration.	Scand J Rheumatol.	52(2)	224-226	2023
Abe Y, Fujii T, Miyawaki Y, Sugihara T, Uchida HA, Maejima Y, Watanabe Y, Hashimoto T, Miyamae T, Nakaoka Y, Harigai M, Tamura N	The real-world clinical decisions of physicians in the management of Takayasu arteritis and giant cell arteritis in Japan: A cross-sectional web-questionnaire survey	Mod Rheumatol	2024 Apr 8:roae034.	Epub ahead of print	2024
Sugihara T, Yoshifuji H, Uchida HA, Maejima Y, Watanabe Y, Tanemoto K, Umehara N, Manabe Y, Ishizaki J, Shirai T, Nagafuchi H, Hasegawa H, Niuro H, Ishii T, Nakaoka Y, Harigai M.	Establishing clinical remission criteria for giant cell 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.	34	568-575	2024
Nakaya I, Sada KE, Harigai M, Soma J, Amano K, Dobashi H, Atsumi T, Yuzawa Y, Fujimoto S, Sugihara T, Takasaki Y, Arimura Y, Maki no H.	Chemoprophylaxis against <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia in Japanese patients with ANCA-associated vasculitis: An observational study.	Mod Rheumatol.	33	1137-1144	2023
Yamada H, Haraguchi A, Tsuru T, Kondou M, Sagawa F, Niuro H, Nakashima Y	Low avidity observed for anti-citrullinated peptide antibody is not a general phenomenon for autoantibodies	Low avidity observed for anti-citrullinated peptide antibody is not a general phenomenon for autoantibodies	82(12)	1637-1638	2023
Kashiwado Y, Kimoto Y, Ohshima S, Sawabe T, Irino K, Nakano S, Hiura J, Yonekawa A, Wang Q, Doi G, Ayano M, Mitoma H, Ono N, Arinobu Y, Niuro H, Hotta T, Kang D, Shimono N, Akashi K, Takeuchi T, Horiuchi T	Immunosuppressive therapy and humoral response to third mRNA COVID-19 vaccination with a six-month interval in rheumatic disease patients	Rheumatology (Oxford)	63(3)	725-733	2024

Sagawa F, Yamada H, Ayano M, Kimoto Y, Mitoma H, Ono N, Arinobu Y, Kondo M, Nakashima Y, Akashi K, Horiuchi T, Niiro H	Determination of the factors associated with antigen-specific CD4+ T-cell response to BNT162b2 in patients with rheumatoid arthritis	RMD Open	10(1)	e003693	2024
Ono N, Kai T, Takeyama Y, Inoue Y, Ueda N, Nagano S, Ohta S, Inoue H, Sawabe T, Chifu Y, Yoshizawa S, Oryoji K, Kimoto Y, Miyake K, Ayano M, Mitoma H, Arinobu Y, Miyamura T, Horiuchi T, Akashi K, Tada Y, Niiro H	Recent advances in the treatment strategy for AAV improved outcomes with intensive GC tapering	Int J Rheum Dis	27(1)	e15009	2024
Yoshifuji H, Nakaoka Y, Uchida HA, Sugihara T, Watanabe Y, Funakoshi S, Isobe M, Harigai M.	Organ Damage and Quality of Life in Takayasu Arteritis - Evidence From a National Registry Analysis.	Circ J	Online ahead of print	doi: 10.1253/circj.CJ-23-0656	2013
Watanabe, Y. Shimizu, Y. Hashimoto, T. Iwahashi, T. Shigematsu, K. Nakaoka, Y. Harigai, M.	Demographic Traits, Clinical Status, and Comorbidities of Patients With Thromboangiitis Obliterans in Japan	Circ J	Vol. 88 Issue 3	319-328	2024
Yoshifuji, H. Nakaoka, Y. Uchida, H. A. Sugihara, T. Watanabe, Y. Funakoshi, S. Isobe, M. Harigai, M.	Organ Damage and Quality of Life in Takayasu Arteritis: Evidence from a National Registry Analysis	Circ J	Vol. 88 Issue 3	285-294	2024
Umezawa N, Mizoguchi F, Maejima Y, Kimura N, Hasegawa H, Hosoya T, Fujimoto M, Kohsaka H, Naka T, Yasuda S.	Leucine-rich alpha-2 glycoprotein as a potential biomarker for large vessel vasculitides	Front Med	10	1153883	2023
Sugihara T, Yoshifuji H, Uchida HA, Maejima Y, Watanabe Y, Tanemoto K, Umezawa N, Manabe Y, Ishizaki J, Shirai T, Nagafuchi H, Hasegawa H, Niiro H, Ishii T, Nakaoka Y, Harigai M.	Establishing clinical remission criteria for giant cell arteritis: Results of a Delphi exercise carried out by an expert panel of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis	Mod Rheumatol	[Online Published]		2023

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	33(6)	1145-1153	2023
Takashi Norikane, Yuka Yamamoto, Yasukage Takami, Mitsumasa Muraio, Yuri Manabe, Masashi Imajo, Akihiro Oishi, Yukito Maeda, Hiroaki Dobashi, Yoshihiro Nishiyama.	Feasibility of whole-body 2-deoxy-2-[18F]fluoro-d-glucose positron emission tomography angiography using continuous bed motion in patients with vascular disease: a pilot study.	Ann Nucl Med	37 (7)	381-389	2023
Mayumi Takahashi-Kobayashi, Ken-Ei Sada, Soko Kawashima, Yoshia Miyawaki, Daigo Nakazawa, Kenjo Furuichi, Hirokazu Okada, Ichiei Narita, Joichi Usui.	Survey of Japanese nephrologists' use of clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis.	Clin Exp Nephrol	Online ahead of print.	Online ahead of print.	2023
Ken-Ei Sada, Takeo Suzuki, Sandra Joksaite, Shinyoung Ju, John Logie, George Mu, Jeremiah Hwee, Hideaki Kunishige, Takeo Ishii, Amit Adlak, Harini Vadlamudi, Rafael Alfonso-Cristancho.	Trends in prevalence, treatment use, and disease burden in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Japan: real-world database analysis.	Modern rheumatology	Online ahead of print.	Online ahead of print.	2023
Ken-Ei Sada, Kenji Nagasaka, Shinya Kaname, Tomoaki Higuchi, Shunsuke Furuta, Toshihiro Nanki, Naotake Tsuboi, Koichi Amano, Hiroaki Dobashi, Keiju Hiromura, Masashi Bando, Takashi Wada, Yoshihiro Arimura, Hirofumi Makino, Masayoshi Harigai.	Evaluation of Ministry of Health, Labour and Welfare diagnostic criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis compared to ACR/EULAR 2022 classification criteria.	Mod Rheumatol	Online ahead of print.	Online ahead of print.	2023

Akinori Hara, Ken-Ei Sada, Takashi Wada, Koichi Amano, Hiroaki Dobashi, Tatsuya Atsumi, Takahiko Sugihara, Kouichi Hirayama, Shogo Banno, Yohko Murakawa, Midori Hasegawa, Kunihiro Yamagata, Yoshihiro Arimura, Hirofumi Makino, Masayoshi Harigai.	Predictors of damage accrual in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A nationwide prospective study.	Modern rheumatology	34(2)	382-390	2024
Aya Kawasaki, Ken-Ei Sada, Premita Ari Kusumawati, Fumio Hirano, Shigeto Kobayashi, Kenji Nagasaka, Takahiko Sugihara, Nobuyuki Ono, Takashi Fujimoto, Makio Kusaoi, Naoto Tamura, Yasuyoshi Kusanagi, Kenji Itoh, Takayuki Sumida, Kunihiro Yamagata, Hiroshi Hashimoto, Hirofumi Makino, Yoshihiro Arimura, Masayoshi Harigai, Naoyuki Tsuchiya.	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	1119064-119064	2023
Menjo H, Hasegawa M, Fujigaki H, Ishihara T, Minatoguchi S, Koide S, Hayashi H, Saito	Comparison of the Serial Humoral Immune Response according to the Immunosuppressive Treatment after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination	Intern Med.	62(23)	3445-3454	2023
Sada KE, Nagasaka K, Kaname S, Nango E, Kishibe K, Dobashi H, Hiromura K, Kawakami T, Bando M, Wada T, Amano K, Murakawa Y, Harigai M.	Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: The 2023 update.	Mod Rheumatol.	Online ahead of print.		2023
Sada KE, Nagasaka K, Kaname S, Higuchi T, Furuta S, Nanaki T, Tsuboi N, Amano K, Dobashi H, Hiromura K, Bando M, Wada T, Arimura Y, Makino H, Harigai M.	Evaluation of Ministry of Health, Labour and Welfare diagnostic criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis compared to ACR/EULAR 2022 classification criteria.	Mod Rheumatol.	Online ahead of print.		2023

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.	Front Immunol.	14	<a href="https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1119064">https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1119064</a>	2023
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 antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Effectiveness and safety in the first 6 months.	Mod Rheumatol.	33	1117	2023
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.	33	990	2023
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.	33	982	2023
長坂憲治	ANCA 関連血管炎の疾患活動性評価指標	リウマチ科	70	168	2023
Mai Kawazoe, Toshihiro Nanki, Keigo Saeki, Hideki Ishikawa, Yoshikazu Nakamura, Soko Kawashima, Shuichi Ito, Masanari Kodera, Naoko Konda, Shinya Kaname, Masayoshi Harigai	Nationwide epidemiological survey of polyarteritis nodosa in Japan in 2020	Modern Rheumatology	in press		

Sada KE, Kaname S, Higuchi T, Furuta S, Nagasaka K, Nan ki 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.	34	144-150	2023
Sada KE, Nagasaka K, Kaname S, Higuchi T, Furuta S, Nan ki T, Tsuboi N, Amano K, Dobashi H, Hiromura K, Bando M, Wada T, Arimura Y, Makino H, Harigai M.	Evaluation of Ministry of Health, Labour and Welfare diagnostic criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis compared to ACR/EULAR 2022 classification criteria	Mod Rheumatol.	34	551-558	2024
Sada KE, Nagasaka K, Kaname S, Nango E, Kishibe K, Dobashi H, Hiromura K, Kawakami T, Bando M, Wada T, Amano K, Murakawa Y, Harigai M.	Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: The 2023 update - secondary publication	Mod Rheumatol.	34	559-567	2024
Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, Hiraguri M, Sugiyama T, Amano K, Umibe T, Kono H, Kurasa wa K, Kita Y, Matsumura R, Kaneko Y, Ninagawa K, Hiromura K, Kagami SI, Inaba Y, Hanaoka H, Ikeda K, Nakajima H;	Reduced-dose versus high-dose glucocorticoids added to rituximab on remission induction in ANCA-associated vasculitis: predefined 2-year follow-up study	Ann Rheum Dis.	83	96-102	2024
Hara A, Sada KE, Wada T, Amano K, Dobashi H, Atsumi T, Sugihara T, Hirayama K, Banno S, Murakawa Y, Hasegawa M, Yamagata K, Arimura Y, Makino H, Harigai M	Predictors of damage accrual in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A nationwide prospective study	Mod Rheumatol	34(2)	382-390	2024

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	34	167-174	2023
Kawazoe M, Nanki T, Saeki K, Ishikawa H, Nakamura Y, Kawashima S, Ito S, Koderai M, Konda N, Kaname S, Harigai M.	Nationwide epidemiological survey of polyarteritis nodosa in Japan in 2020.	Mod Rheumatol.	Epub ahead of print		
Sada KE, Kaname S, Higuchi T, Furuta S, Nagasaka K, Nanki T, Tsuboi N, Amano K, Dobashi H, Hirohara 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	34	144-150	2023
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	5	982-989	2023
Fujisaki M, Higuchi T, Konda N, Hirahara S, Watanabe K, Yamada R, Motoyama R, Yamaguchi R, Katsumata Y, Kawaguchi Y, Harigai M.	Development of microscopic polyangiitis following idiopathic pleuroparenchymal interstitial fibrosis: A case report.	Mod Rheumatol Case Rep.	8	141-144	2023
Kuwana M, Bando M, Kawahito Y, Sato S, Suda T, Kondoh Y; CTD-ILD Delphi Collaborators.	Identification and management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: evidence-based Japanese consensus statements.	Expert review of respiratory medicine	17(1)	71-80	2023

Smith RM, Jones R B, Specks U, Bond S, Nodale M, Al-Jayyousi R, Andrews J, Bruchfeld A, Camilleri B, Carette S, Cheung CK, Derebail V, Doulton T, Ferraro A, Forbess L, Fujimoto S, Furuta S, Gewurz-Singer O, Harper L, Ito-Ihara T, Khalidi N, Klocke R, Koenig C, Komagata Y, Langford C, Lanyon P, Luqmani R, McAlear C, Moreland LW, Mynard K, Nachman P, Pagnoux C, Peh CA, Pusey C, Ranganathan D, Rhee RL, Spiera R, Sreih AG, Tesar V, Walters G, Wroe C, Jayne D, Merkel PA; RITAZAREM co-investigators.	Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial.	Ann Rheum Dis.	82	937-944	2023
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.	33	1145-1153	2023
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.	33	1117-1124	2023
駒形嘉紀	SLEとAAVの新展開 新規薬剤を中心に 各論—メボリズマブ	腎と透析	94	982-987	2023

駒形嘉紀	ANCA 関連血管炎と補体代替経路	別冊 Bio Clinica 慢性炎症と疾患	12	26-31	2023
駒形嘉紀	EGPA—最近の話題	リウマチ科	70	337-344	2023
駒形嘉紀	わが国の ANCA 関連血管炎(AAV)研究	アレルギーの臨床	43	838	2023
駒形嘉紀	ANCA 関連血管炎の寛解維持療法におけるリツキシマブの位置づけ	リウマチ科	70	635-640	2023
Smith RM, Jones R B, Specks U, Bond S, Nodale M, Al-Jayyousi R, Andrews J, Bruchfeld A, Camilleri B, Carette S, Cheung CK, Derebail V, Doulton T, Ferraro A, Forbess L, Fujimoto S, Furuta S, Gewurz-Singer O, Harper L, Ito-Ihara T, Khalidi N, Klocke R, Koenig C, Komagata Y, Langford C, Lanyon P, Luqmani R, McAlear C, Moreland LW, Mynard K, Nachman P, Pagnoux C, Peh CA, Pusey C, Ranganathan D, Rhee RL, Spiera R, Sreih AG, Tesar V, Walters G, Wroe C, Jayne D, Merkel PA; RITAZAREM co-investigators.	Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial.	Ann Rheum Dis.	82(7)	937-944	2023
Omura S, Kida T, Nomura 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, Nishio 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).	62(12)	3924-3931	2023

Yoshida Y, Nakamoto N, Oka N, Kidoguchi G, Hosokawa Y, Araki K, Ishitoku M, Watanabe H, Sugimoto T, Mokuda S, 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, 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, Kawaguchi T, Kawahito Y, Hirata S.	Seasonal Influence on Development of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Retrospective Cohort Study Conducted at Multiple Institutions in Japan (J-CANVAS).	J Rheumatol.	50(9)	1152-1158	2023
Sofue H, Kida T, Hirano A, Omura S, 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, Fujioka K, Fujii W, Seno T, Wada M, Kohno M, Kawahito Y.	Optimal Dose of Intravenous Cyclophosphamide during remission induction therapy in ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study of J-CANVAS.	Mod Rheumatol.			2023 Oct 6:road099. doi: 10.1093/mr/road099. Epub ahead of print. PMID: 37801552.
Kobayashi H, Yoshida Y, Kida T, Yajima N, Ito-Ihara T, Kawaguchi T, Kawahito Y, Hirata S; Japan Collaborative Registry of ANCA-Associated Vasculitis Study Group.	Seasonal Effects on Relapse of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Retrospective Multi-center Cohort Study in Japan (J-CANVAS).	J Rheumatol.			2024 Feb 15:jrheum.2023-1079. doi: 10.3899/jrheum.2023-1079. Epub ahead of print. PMID: 38359936.

<p>Junek ML, Merkel P A, Vilayur E, Wald R, Khalidi N, Jayne D, Walsh M; PEXIV AS investigators.</p>	<p>The risk of relapse of ANCA-associated vasculitis in a randomized controlled trial of plasma exchange and glucocorticoids.</p>	<p>Arthritis Rheumatol.</p>			<p>2024 Mar 14. doi: 10.1002/art.42843. Epub ahead of print. PMID: 38485450.</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------	--	--	----------------------------------------------------------------------------------

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患政策研究事業)

難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究

令和 5 年度 第 1 回班会議

プログラム・抄録集

令和 5 年 6 月 23 日 (金)

研究代表者 田村直人  
順天堂大学医学部膠原病内科

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

令和5年度 第1回 班会議プログラム

期 日：令和5年6月23日（金）9時30分から

場 所：TKP 新橋カンファレンスセンター

ハイブリッド開催

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

～ お 昼 休 憩 ～

12 : 15 - 13 : 00

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

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

6. AMED エビデンス創出課題の連携推進について

13 : 00 - 13 : 20

AMED 課題 研究代表者 中岡良和 (国立循環器病研究センター)

\*発表時間は質疑応答の時間を含みます。時間厳守をお願いいたします。

閉会の辞

13 : 20 - 13 : 25

研究代表者 田村直人 (順天堂大学)

事務局より

【各分科会会議のご案内】

13 : 30 - 14 : 30

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

### 3. 研究班全体の活動計画

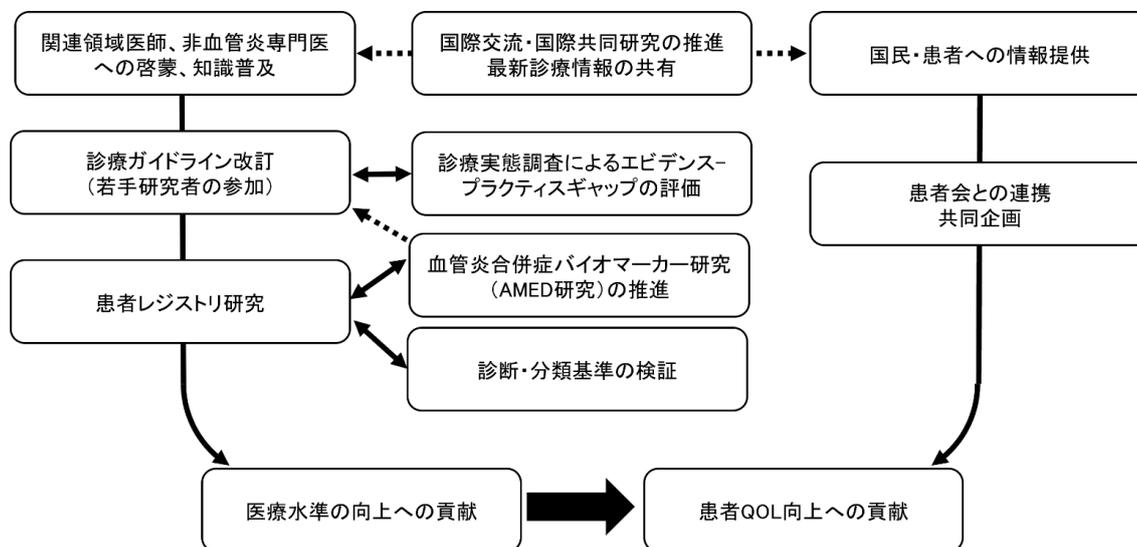
研究代表者：田村直人 順天堂大学医学部膠原病内科 教授

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

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

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

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



#### 4-1. 大型血管炎臨床分科会の活動報告および活動計画

分科会長	中岡 良和 (国立循環器病研究センター研究所血管生理学部/病院 部長/副院長)
研究分担者	石井 智徳 (東北大学病院臨床研究推進センター臨床研究実施部門 特任教授)
	内田 治仁 (岡山大学学術研究院医歯薬学域 CKD・CVD 地域連携包括医療学 教授)
	杉原 毅彦 (東邦大学医学部内科学講座膠原病学 東邦大学医療センター大森病院 准教授)
	新納 宏昭 (九州大学大学院医学研究院医学教育学 教授)
	前嶋 康浩 (東京医科歯科大学医学部附属病院循環器内科学 准教授)
	吉藤 元 (京都大学大学院医学系研究科内科学講座臨床免疫学 講師)
	渡部 芳子 (川崎医科大学総合臨床医学 講師)
研究協力者	赤澤 宏 (東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 講師)
	有田 陽 (JCHO 大阪病院 医長)
	石崎 淳 (愛媛大学大学院医学系研究科 血液免疫感染症内科学 講師)
	伊藤 秀一 (兼務:横浜市立大学発生成育小児医療学 教授)
	岩田 直美 (兼務:あいち小児保健医療総合センター 免疫アレルギーセンター 副センター長)
	重松 邦広 (国際医療福祉大学三田病院血管外科 教授)
	清水 優樹 (名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科 助教)
	永淵 裕子 (聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 特任准教授)
	橋本 拓弥 (埼玉医科大学総合医療センター血管外科 准教授)
	宮前多佳子 (兼務:東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター小児リウマチ科 准教授)
	岩橋 徹 (東京医科大学心臓血管外科 講師)
	梅澤 夏佳 (東京医科歯科大学医学部 膠原病・リウマチ内科 助教)
	酒井 良子 (明治薬科大学公衆衛生・疫学 准教授)
	大西 康博 (岡山大学・学術研究院医歯薬学域・慢性腎不全総合治療学 助教)
	網谷 英介 (東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授)
	石橋 知彦 (国立循環器病研究センター血管生理学部 上級研究員)

##### A. 研究目的

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

##### B. 研究方法

①TAK, GCA, バージャー病の CPG の改訂作業を進める。また、TAK, GCA, バージャー病の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂に向けた準備・検討を進める。

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

胞性動脈炎と診断され、新たにステロイド療法を開始した患者、あるいは 0.5mg/kg 以上を開始した再発例、生物学的製剤を開始した再発例を対象とし、GCA 145 名と TAK 166 名の臨床情報を収集した。TAK 患者はデータクリーニング後、新たに治療を開始した 129 名を抽出し、後ろ向きに治療開始から 3 年間の症例情報を集積して解析して、論文化を進めている。

③臨床個人調査票を用いた疫学研究では、2013 年度の TAK の個人調査票（新規登録患者 211 人、継続登録患者 2584 人、データ・クリーニング後の総数 2013 人）、および 2013-2014 年度のバージャー病新規登録患者 89 人を解析した。上記の解析結果を論文化する。

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

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

⑥TAK および GCA の診療実態に関する疫学研究として、2013 年 1 月から 2019 年 9 月までのメディカル・データ・ビジョン社の DPC データおよびレセプトデータを用いて、両疾患の治療内容、血管イベントに影響する因子の解析を進める。

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

（倫理面への配慮）

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

## C. 研究結果

①TAK, GCA の CPG の改訂作業、TAK, GCA, バージャー病の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂に向けた準備：国内外の TAK, GCA のコホート研究、臨床試験の結果を踏まえて、TAK, GCA の CPG の改訂作業を進める。また、TAK, GCA, バージャー病の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂に向けた準備も進める。TAK, GCA, バージャー病の診断基準ならびに重症度分類の修正希望を関連学会に承認を依頼して、厚生労働省へ提出している。また、GCA の診断基準の妥当性、改訂の必要性に関する検討を進めている。

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

前向き研究：2019 年 3 月 31 日に新規登録は終了して、191 例（TAK70 例、GCA121 例）が登録された。現在 3 年間の追跡調査を進めており、CRF 情報を REDCap にて入力出来るシステムを構築した。現在はそのデータ解析を進めている。難病プラットフォームに登録された TAK, GCA 患者で、Delphi で意見統一して作成した寛解基準と治療目標達成に向けた治療の検証を行う。

後ろ向き研究：合計 311 例（TAK166 例、GCA145 例）が登録された。GCA について、これまでに 2 報の論文報告をしている。新規発症の GCA と TAK の診断時の所見から 2022ACR/EULAR の GCA 分類基準のバリデーションを行い GCA の診断基準改訂にむけたエビデンスの構築を行う。TAK については、新規発症あるいは再燃し新たに免疫抑制療法強化が必要であった 185 例を登録し、除外患者以外で発症年齢が明らかな新規発症 TAK 患者 129 例を解析対象として解析して、現在論文投稿準備中である。

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

④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究：大型血管炎臨床分科会内で調査項目を絞り、研究計画書と CRF を確定して、基幹施設の国立循環器病研究センター研究倫理審査委員会で 2021 年 4 月に承認された。大型血管炎臨床分科会の分担者・協力者の施設で倫理申請を進め、現在まで 14 施設で承認されている。また、REDCap を用いて CRF 記入・報告を進めており、現在までに TAK と GCA で合計 130 例の登録がされている。

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

⑥TAK および GCA の診療実態に関するレセプトデータベースを用いた疫学研究：確定病名として一度でも大動脈炎症候群[高安病]または巨細胞性動脈炎が付与され、かつ副腎皮質ステロイドが一度でも処方された症例において、治療内容、血管イベント頻度などを記述疫学的に調査・解析を進める。

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

#### D. 考察

②大型血管炎を対象とするレジストリー研究（大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究）：後ろ向き研究から、巨細胞性動脈炎に対する治療の実態が明らかとなり、頭蓋部に限らず頸部から下肢までの広範囲に血管炎が分布することも明らかとなり、血管炎の病変分布が治療反応性に関わることを報告した。一方、本研究は後ろ向き研究であることによるリミテーションもあるため、前向きコホート研究によるバリデーションを進める必要がある。前向き登録研究では、TAK 患者よりも GCA 患者の登録数の方が多かった。従来、我が国では TAK 患者数は多くて GCA 患者数は少ないと考えられていたが、本研究の登録状況から、少なくとも 2015 年以降における新規発症 GCA 患者数は新規発症 TAK 患者数と同程度はいることが明らかとなった。本研究の解析を進めることによって、我が国における最新の GCA 患者背景が明らかとなると期待される。

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

④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究：本研究の遂行により、TAK 患者と GCA 患者に対する観血的治療（血管内治療や外科的治療）の周術期管理の実態と TAK-GCA 間の差異、遠隔期の手術成績に関するエビデンス創出に繋がることが期待される。

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

#### E. 結論

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

## 4-2. 中・小型血管炎分科会

### 研究分担者：

土橋 浩章	香川大学 医学部 准教授
佐田 憲映	高知大学 医学部 特任教授
坪井 直毅	藤田医科大学 医学部 教授
坂東 政司	自治医科大学 医学部 教授
長坂 憲治	東京医科歯科大学 医学部医学科 非常勤講師
南木 敏宏	東邦大学 医学部 教授
廣村 桂樹	国立大学法人群馬大学 大学院医学系研究科 教授
古田 俊介	千葉大学 医学部附属病院 特任准教授
原 章規	金沢大学 医薬保健研究域医学系 准教授
佐伯 圭吾	公立大学法人奈良県立医科大学 医学部 教授
川崎 綾	筑波大学 医学医療系 助教
樋口 智昭	東京女子医科大学 医学部 特任講師
安倍 能之	順天堂大学 大学院医学研究科 助教
川上 民裕	東北医科薬科大学 医学部 教授
駒形 嘉紀	杏林大学 医学部 教授

### 研究協力者：

鮎澤 衛	神奈川工科大学健康医療科学部 教授
板橋 美津世	東京都健康長寿医療センター腎臓内科 透析科 部長
伊藤 秀一	横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学 主任教授
臼井 俊明	筑波大学医学医療系腎臓内科学 講師
川嶋 聡子	杏林大学 腎臓リウマチ・膠原病内科 助教
神田 祥一郎	東京大学 医学部小児科 助教
神田 隆	脳神経筋センターよしみず病院 院長
遠山 直志	金沢大学附属病院 特任教授
小寺 雅也	JCHO 中京病院 皮膚科 部長
小林 徹	国立成育医療研究センター 臨床研究センター・データサイエンス部門部門長
尾内 善広	千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学 教授
関谷 潔史	国立病院機構相模原病院 アレルギー・呼吸器科 部長
林 太智	医療法人 NT クエストリウマチ膠原病内科クリニック 理事長・院長
松本 佳則	岡山大学学術研究院医歯薬学域 腎・免疫・内分泌代謝内科学 研究准教授
本田 学	島根大学 医学部 助教
井上 永介	昭和大学 統括研究推進センター 教授
一瀬 邦弘	島根大学 医学部 教授
遠藤 修一郎	滋賀県立総合病院 科長
遠藤 知美	田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 副部長
加藤 将	北海道大学病院リウマチ・腎臓内科 講師

岸部 幹	旭川医科大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
花見 健太郎	産業医科大学医学部第1内科学講座 講師
宮前 多佳子	東京女子医科大学・医学部 准教授
宮脇 義重	岡山大学病院 新医療研究開発センター 臨床研究部 助教
坂本 晋	東邦大学医療センター大森病院 准教授
坂野 章吾	愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授（特任）
三浦 健一郎	東京女子医科大学腎臓小児科 准教授
山村 昌弘	岡山済生会総合病院 診療顧問
山本 伸也	京都大学腎臓内科 助教
水野 正巳	岐阜大学・医学部附属病院 免疫内分泌内科 講師
中屋 来哉	岩手県立中央病院 腎臓・リウマチ科 科長
中沢 大悟	北海道大学病院 リウマチ・腎臓内科 助教
辻本 康	おく内科・在宅クリニック 副院長
南郷 栄秀	社会福祉法人聖母会 聖母病院 総合診療科 部長
難波 大夫	名古屋市立大学大学院医学研究科 准教授
小林 正樹	公立昭和病院 脳神経内科（東京女子医大より出向） 副部長（医長）
小川 法良	浜松医科大学 免疫リウマチ内科 病院准教授
松本 紘太郎	慶應義塾大学・医学部 助教
齋藤 雅也	秋田大学医学部付属病院 臨床研究支援センター 助教
田中 麻衣子	県立広島病院 部長
川添 麻衣	東邦大学大森病院膠原病科 講師
秋山 光浩	慶應義塾大学医学部・内科学（リウマチ・膠原病） 助教
石川 秀樹	京都府立医科大学・分子標的予防医学 特任教授
倉沢 隆彦	埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 講師
要 伸也	杏林大学・医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授
天野 宏一	埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 部長
亀田 智広	香川大学医学部血液・免疫・呼吸器内科 助教
岩田 恭宜	金沢大学附属病院 感染制御部、腎臓内科 特任教授
小林 大介	新潟大学医歯学総合病院 腎・膠原病内科 助教

#### A. 研究目的

難治性血管炎班で扱う指定難病9疾患のうち、中・小型血管炎にはANCA関連血管炎（AAV）の3疾患（顕微鏡的多発血管炎/MPA、多発血管炎性肉芽腫症/GPA、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/EGPA）のほか結節性多発動脈炎（PAN）、悪性関節リウマチ（MRA）が含まれる。AAVの3疾患に関しては、昨年2022改訂ACR/EULAR分類基準が策定された。本分科会の研究目的は、これらの対象疾患における分類基準の検証や臨床調査個人票の解析、臨床試験について、他分科会やAMED班とも協力し、これらの各疾患の診療実態を解明することで、診療水準の向上と普及啓発を図ることを目的とする。小児血管炎も2017年度より難治性血管炎班の調査対象疾患に加わり、当分科会でも取り扱う。血管炎の自然歴・予後因子の解明と新規治療開発を目指す血管炎前向きコホート研究（難病プラットフォーム研究；RADDAR-J[22]）にも全面的に協力する。

## B. 方法

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

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

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

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

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

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

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

## C. 昨年度までの研究結果

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

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

③MPO-ANCA陽性間質性肺炎に関する検討と課題について報告した。

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

## D. 考察

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

## E. 結論

本研究の着実な実践を通じて、難治性血管炎の実態解明と普及啓発が進み、診療水準と予後の向上の実現が期待できる。

#### 4-3. 小児血管炎研究体制

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

- A. 研究目的：小児領域における難治性血管炎および周辺疾患（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、ANCA 関連血管炎、川崎病）研究を横断的に推し進める。
- B. 研究方法：【小児血管炎研究】1) 小児血管炎疾患について研究状況の情報共有を行う。2) 小児血管炎研究合同シンポジウムを開催する。【高安動脈炎， TAK】大型血管炎臨床分科会活動の一環として、1)小児 TAK のトシリズマブ(TCZ)使用実態を把握する。2) 小児 TAK のCTP(consensus treatment plan)の作成を行う。  
【結節性多発動脈炎， PAN】 中・小型血管炎臨床分科会において小児 PAN の実態調査に加わる。  
【川崎病， KD】1) KD の発症リスク、重症化リスクに係る遺伝要因を探索する。2) 新型コロナウイルス感染症下での KD の発生状況、COVID-19 関連多系統炎症性症候群(MIS-C)と KD との関連について国内の状況を把握する。3) KD 既往患者、家族を対象とした勉強会、公開講座を開催する。【ANCA 関連血管炎， AAV】1) 小児血管炎、MPA/GPA WG に参加し活動を行う。2) 小児 AAV における啓蒙活動を行う。3) 2014 年以降の指定難病・小児慢性特定疾病における MPA、GPA、EGPA のデータを解析する。
- C. 結果：【小児血管炎研究】小児血管炎研究合同シンポジウムはこれまでに 2 回開催されてきたが、第 3 回を企画する。【TAK】1), 2)ともに日本小児リウマチ学会と連携して新規に研究を開始する。2)については、北米の CARRA(the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance)のメソッドをモデルに本邦の小児リウマチ医を中心としたコンセンサスを取りまとめる予定である。【PAN】中・小型血管炎臨床分科会の中で PAN 全国疫学調査が継続している。【KD】1) 易罹患性の顕著な違いがみられた一卵性双生児の遺伝学的検討、およびステロイドによる強化初期治療を受けた症例の重症化リスクの遺伝要因の解析を進める。2) MIS-C に関する全国調査が日本川崎病学会、日本小児科学会、日本集中治療医学会、日本小児循環器学会、日本川崎病研究センターの協力の下で開始した。3) 2023 年秋に「川崎病勉強会 2023」を開催予定である。【AAV】1) 小児血管炎、MPA/GPA WG に参加・解析を継続する。2) 指定難病・小児慢性特定疾病における MPA、GPA、EGPA のデータを収集中である。
- D. 考察：小児血管炎研究体制は、本年度も継続した活動を計画している。
- E. 結論：臨床分科会で研究を継続すると共に、小児血管炎研究体制として横断的な情報共有を行うために活動する。

#### 4-4. 臨床病理分科会活動計画（令和5年度～7年度）

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

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

B. 方法：

1. 血管炎病理診断コンサルテーションシステムの運用

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

2. 血管炎病理診断のために有用な染色法等の開発と普及・均てん化

- 1) Elastica van Gieson 染色と Elastica Masson 染色の比較, Elastica Masson 染色実施の実態調査
- 2) その他の特殊染色法や免疫染色法の検討  
炎症浸潤細胞のプロファイリング, 平滑筋細胞の characterization, 好中球細胞外トラップ染色など
- 3) FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出 (WG 座長: 高橋 啓)
- 4) 上気道生検組織指標を用いた OMAAV の鑑別 (WG 座長: 宮崎龍彦)
- 5) 人工知能を用いた結節性多発動脈炎と皮膚動脈炎の鑑別 (WG 座長: 石津明洋)
- 6) GCA の大型血管病変の病理学的特徴の解明 (WG 座長: 菅野祐幸)

### C. 結果（進捗）：

#### 1. 血管炎病理診断コンサルテーションシステムの運用

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

#### 2. 血管炎病理診断のために有用な染色法等の開発と普及・均てん化

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

2) その他の特殊染色法や免疫染色法の検討

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

→ 今年度より検討を開始

3) FFPE 切片を用いた血管壁免疫グロブリン沈着の検出 (WG 座長：高橋 啓)

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

→ 前班より継続中

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

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

6) GCA の大型血管病変の病理学的特徴の解明 (WG 座長：菅野祐幸) → 論文作成中

D. 考察（目標）：血管炎病理診断のために有用な染色法等の開発と普及・均てん化について、血管炎病理診断に有益なプロトコル集の作成を目指す。血管炎病理診断コンサルテーションシステムの運用と併せて、実地臨床医ならびに実地病理医の血管炎診療の質を高めることに貢献する。

#### 4-5. 国際臨床研究分科会

研究分担者：		(兼任)
駒形 嘉紀 (分科会長)	杏林大学医学部 教授	中小型
猪原 登志子	京都府立医科大学附属病院臨床研究推進センター 講師	
河野 肇	帝京大学医学部 教授	領域横断
吉藤 元	京都大学大学院医学研究科 講師	大型
古田 俊介	千葉大学医学部附属病院 特任准教授	中小型

#### 研究協力者：

黒川 真奈絵	聖マリアンナ医科大学大学院疾患バイオマーカー標的分子制御学 大学院教授
田巻 弘道	聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center 医長
木田 節	京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学 病院助教
吉田 尚弘	自治医科大学附属さいたま医療センター耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授
伊藤 吹夕	帝京大学アジア国際感染症制御研究所 助教

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

#### B. 方法：

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

#### C. 結果：

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

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

#### 4-6. 難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上のための領域横断的研究

##### (領域横断分科会)

###### 研究分担者：

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

###### 研究協力者：

小寺 雅也	独立行政法人地域医療機能推進機構 中京病院 皮膚科 部長
尾内 善広	千葉大学大学院医学研究院 公衆衛生学 教授
矢嶋 宣幸	昭和大学 医学部内科学講座リウマチ・膠原病内科学部門 教授
宮脇 義重	岡山大学病院 新医療研究開発センター 助教
菊池 正雄	宮崎大学医学部附属病院 血液浄化療法部 准教授
岸本 暢将	杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科 准教授

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

## 5. JPVAS研究

研究分担者：

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

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

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

C. 結果：64 講座（施設）がレジストリに参加し、1 講座の追加準備中である。令和 5 年 5 月末時点の登録患者は 246 例で、内訳は顕微鏡的多発血管炎 110 例、多発血管炎性肉芽腫症 37 例、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 34 例、高安動脈炎 28 例、巨細胞性動脈炎 37 例と順調に登録数が増えている。

D. 結論：血管炎レジストリの構築により、新規発症血管炎患者の臨床データおよび検体試料が継続的に収集され、血管炎疾患における研究開発が飛躍的に進捗することが期待される。今後は収集したデータの解析や活用についても行っていく。

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

順天堂大学医学部膠原病内科

〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1

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

E-mail : nanchi\_support@juntendo.ac.jp

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患政策研究事業)

難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究

令和 5 年度 第 2 回班会議

プログラム・抄録集

令和 5 年 12 月 22 日 (金)

研究代表者 田村直人  
順天堂大学医学部膠原病内科

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

令和5年度 第2回 班会議プログラム

期日：令和5年12月22日（金）9時30分から

場所：都市センターホテル 6階 601号室

ハイブリッド開催

開会の辞

9：30－9：35

研究代表者 田村直人（順天堂大学）

1. 御挨拶

9：35－9：50

国立保健医療科学院

日本医療研究開発機構（AMED）創薬事業部 創薬企画・評価課

2. 新研究分担者・協力者の紹介

9：50－9：55

3. 研究班全体の研究活動状況

9：55－10：05

研究代表者 田村直人（順天堂大学）

4. 分科会活動報告

4-1. 大型血管炎臨床分科会

10：05－10：12

分科会長 中岡良和（国立循環器病研究センター）

1) GCA の分類基準のバリデーションについて

10：12－10：15

分担者 杉原毅彦（東邦大学）

2) 後ろ向きコホート TAK 関連+前向きコホートについて

10：15－10：19

分担者 内田治仁（岡山大学）

3) 臨個票 TAK 解析結果について

10：19－10：22

分担者 吉藤 元（京都大学）

4) トシリズマブの小児 TAK への適用拡大を目指した研究展開について

10：22－10：25

協力者 宮前多佳子（東京女子医科大学）

4-2. 中・小型血管炎臨床分科会

10：25－10：27

分科会長 土橋浩章（香川大学）

1) JPVAS 前向きコホート研究の中間解析について

10：27－10：31

分担者 樋口智昭（東京女子医科大学）

2) 診療実態調査研究(RemIRIT 研究)について

10：31－10：35

分担者 長坂憲治（東京医科歯科大学）

3) EGPA ガイドラインの策定について

10：35－10：39

分担者 佐田憲映（高知大学）

4) 全国アバコパンレジストリ研究について

10：39－10：45

分担者 安倍能之（順天堂大学）

4-3. 小児血管炎研究

10 : 45 - 10 : 55  
分担者 高橋 啓 (東邦大学)

4-4. 臨床病理分科会

10 : 55 - 11 : 15  
分科会長 石津明洋 (北海道大学)

4-5. 国際臨床研究分科会

11 : 15 - 11 : 35  
分科会長 駒形嘉紀 (杏林大学)

4-6. 領域横断分科会

11 : 35 - 11 : 55  
分科会長 藤井隆夫 (和歌山県立医科大学)

5. JPVAS 前向きコホート研究

11 : 55 - 12 : 05  
分担者 樋口智昭 (東京女子医科大学)

～ お 昼 休 憩 ～

12 : 05 - 13 : 00

\* 顧問の先生方、各分科会長の先生方は、603号室のお部屋にお弁当をご用意させていただいております。

6. AMED エビデンス創出課題の連携推進について

13 : 00 - 13 : 20  
AMED 課題 研究代表者 中岡良和 (国立循環器病研究センター)

\* 発表時間は質疑応答の時間を含みます。時間厳守でお願いいたします。

閉会の辞

13 : 20 - 13 : 30  
研究代表者 田村直人 (順天堂大学)

【各分科会 会議】

13 : 40 - 14 : 40

大型血管炎臨床分科会	608号室
中・小型血管炎臨床分科会	601号室 (メイン会場)
臨床病理分科会	603号室
国際臨床研究分科会	605号室
領域横断分科会	604号室

### 3. 研究班全体の研究活動状況

研究代表者：田村直人

順天堂大学医学部膠原病内科 教授

A. 研究目的：2023 - 2025 年度の難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班は、これまでの難治性血管炎調査研究班の研究活動を発展させ、難病・小児慢性特定疾病対策の推進を図り、難治性血管炎疾患の医療水準や患者のQOL向上に貢献することを目標とする。2023年度は、1) 関連学会・患者会との連携による啓蒙・知識普及、2) 国際的活動推進、3) 診断基準・重症度分類の検証・改訂、4) 診療実態および推移調査、5) 患者レジストリ研究、6) バイオマーカー探索研究準備、7) CPG改訂準備、等を目指した。

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

C. 結果・考察：領域横断分科会では、EGPA 診療実態調査アンケート作成、CPG パネル委員勉強会開催、システムティックレビューチーム選定、他学会との共同シンポジウム開催、ホームページ改修を行った。臨床病理学会では、血管炎病理診断コンサルテーションシステムの継続、血管炎病理診断に有用な染色法等の開発と普及・均てん化のため、『血管炎病理診断のために有用な染色プロトコル集』の作成を決定し、内容の検討を行った。大型血管炎臨床分科会では、TAK、GCA の CPG 改訂に向けて作成委員会の設立、CQ の策定、TAK、GCA、バージャー病の診断基準、重症度分類、個人調査票改訂の準備、大型血管炎前向き、後ろ向き調査委の解析、TAK 治療について論文投稿準備、個人調査票解析の論文投稿、④手術症例の登録研究、小児血管炎研究、AMED 「高安動脈炎における血管合併症バイオマーカーの開発に向けたエビデンス創出研究」連携体制構築を行った。小型血管炎臨床分科会では、2022 改訂 ACR/EULAR 分類基準の日本語版作成、RTX の AAV-ILD への効果の画像解析、RemIRIT 研究2年までの結果を解析、血管炎バイオマーカーの予備的評価、EGPA ガイドライン作成の準備、PAN 全国疫学調査解析、⑧アバコパンレジストリ研究準備を行った。国際臨床研究分科会は、EULAR に参加し2024年第21回 International Vasculitis Workshop の International organizing committee への研究班員参加や共同企画を EUVAS と検討した。Vasculitis Clinical Investigators Meeting に参加し情報収集ならびに日本人患者会の発表をサポート、ACR 患者セッションでの日本人患者の発表支援を行った。

D. 結論：概ね計画に沿って進捗しており、当研究班は難治性血管炎対策に貢献することができると考えられる。

#### 4-1. 大型血管炎臨床分科会の活動報告

分科会長	中岡 良和 (国立循環器病研究センター研究所血管生理学部/病院 部長/副院長)
研究分担者	石井 智徳 (東北大学病院臨床研究推進センター臨床研究実施部門 特任教授) 内田 治仁 (岡山大学学術研究院医歯薬学域 CKD・CVD 地域連携包括医療学 教授) 杉原 毅彦 (東邦大学医学部内科学講座膠原病学 東邦大学医療センター大森病院 准教授) 新納 宏昭 (九州大学大学院医学研究院医学教育学 教授) 前嶋 康浩 (東京医科歯科大学医学部附属病院循環器内科学 准教授) 吉藤 元 (京都大学大学院医学系研究科内科学講座臨床免疫学 講師) 渡部 芳子 (川崎医科大学総合臨床医学 講師)
研究協力者	赤澤 宏 (東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 講師) 有田 陽 (JCHO 大阪病院 医長) 石崎 淳 (愛媛大学大学院医学系研究科 血液免疫感染症内科学 講師) 伊藤 秀一 (兼務:横浜市立大学発生成育小児医療学 教授) 岩田 直美 (兼務:あいち小児保健医療総合センター 免疫アレルギーセンター副センター長) 重松 邦広 (国際医療福祉大学三田病院血管外科 教授) 清水 優樹 (名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科 助教) 永淵 裕子 (聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 特任准教授) 橋本 拓弥 (埼玉医科大学総合医療センター血管外科 准教授) 宮前多佳子 (兼務:東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター小児リウマチ科 准教授) 岩橋 徹 (東京医科大学心臓血管外科 講師) 梅澤 夏佳 (東京医科歯科大学医学部 膠原病・リウマチ内科 助教) 酒井 良子 (明治薬科大学公衆衛生・疫学 准教授) 大西 康博 (岡山大学学術研究院医歯薬学域慢性腎不全総合治療学 助教) 網谷 英介 (東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授) 石橋 知彦 (国立循環器病研究センター血管生理学部 上級研究員) 白井 剛志 (東北大学病院リウマチ膠原病内科 病院講師)

A. 研究目的：大型血管炎に属する高安動脈炎(TAK)や巨細胞性動脈炎(GCA)、そしてバージャー病は何れも希少疾患であり、診断・治療法は未だ十分に確立されているとは言えない。本研究の目的は、①TAK, GCA, バージャー病に関する様々な疫学調査研究を通じて、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：

- ① TAK, GCA, バージャー病の CPG の改訂作業を進めて、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患者で新たに治療を開始した129名を抽出し、後ろ向きに治療開始から3年間の症例情報を解析した。

- ③ 臨床個人調査票を用いた疫学研究では、2013年度のバージャー病の全受給者の解析を行い、論文化した。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）の解析を行った。多変量解析で、介護レベルが高い症例に関連する因子を解析した。
- 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を後ろ向きに進める。TAK,GCA患者での心臓血管手術、又は血管内治療を受けた患者の手術前後の管理状況、内科治療の状況と予後を検討する。
- ⑤ 小児血管炎研究グループでは、(1)小児TAKのCTP(consensus treatment plan)の作成、(2)小児TAKのTCZ使用例を含む実態調査を進める。
- ⑥ 「AMED 難治性疾患実用化研究事業（エビデンス創出）「高安動脈炎における血管合併症バイオマーカーの開発に向けたエビデンス創出研究」（研究代表者・中岡良和）と連携してTAK患者の便検体を集積することで、TAK患者の腸内細菌叢における特定菌叢がTAK関連大動脈瘤イベントと関連するかについて検討を進める。

#### (倫理面への配慮)

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

#### C. 研究結果：

- ① TAK,GCAのCPGの改訂作業、TAK,GCA、バージャー病の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂に向けた準備：日本循環器学会と当研究班を中心とするガイドライン改訂の為の合同班を2024年度に発足させて、2025年度末に日本循環器学会で発表をする予定である。「血管炎症候群の診療ガイドライン」の改訂をTAK、GCA、バージャー病に焦点をあてて進める予定である。日本循環器学会理事会の承認を得て、現在までにガイドライン改訂班のメンバーを確定している。TAK、GCAの2疾患の治療については従来のガイドラインとは異なりGRADE法に基づくSystematic Reviewを行って推奨コメントを策定する予定で、その他の部分は従来のガイドラインと同様にナラティブな記述を中心とする構成とする予定である。このCPG改訂班を2024年度に発足して、2025年度末に改訂版の発表をする予定である。また、TAK,GCA、バージャー病の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂に向けた準備も進めている。GCAは、1990年米国リウマチ学会の分類基準を本邦の診断基準に採用しているが、1990年の分類基準は感度に問題があり、2022年に大幅に分類基準が改訂された。本邦のガイドラインも改訂が必要であるためTAK/GCAの後ろ向きコホートで2022分類基準のバリデーションを行い、診断基準案を検討している。
- ② 大型血管炎を対象とするレジストリー研究（大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究）  
前向き研究：2019年3月31日に新規登録は終了して、191例（TAK70例、GCA121例）が登録された。現在3年間の追跡調査が終了して、CRF情報をREDCapにて入力出来るシステムを構築した。現在はそのデータ解析を更に進めており、TAKとGCAの臨床像の異同やそれぞれの疾患における臨床像を明らかにする。難病プラットフォームに登録されたTAK,GCA患者で、Delphiで意見統一して作成した寛解基準

と治療目標達成に向けた治療の検証を行う。

後ろ向き研究：合計 311 例 (TAK166 例、GCA145 例) が登録された。これまで、GCA について 2 報の論文報告をしている。新規発症の GCA と TAK の診断時の所見から 2022ACR/EULAR の GCA 分類基準のバリデーションを行い、2022 GCA 分類基準が本邦の診断基準と比較して大動脈病変合併 GCA の感度を大幅に改善し、TAK との分類能にも優れていることを確認するとともに、2022 分類基準の問題点を明らかにした。現在、論文投稿準備中である。TAK については、新規発症あるいは再燃し新たに免疫抑制療法強化が必要であった 185 例を登録し、除外患者以外で発症年齢が明らかな新規発症 TAK 患者 129 例を解析対象として解析した。AMED 研究班 (針谷班) と当分科会の連携研究において提案した T2T に基づく TAK 患者における治療開始 1 年後の臨床的寛解の達成率 (Sugihara et al. *Mod Rheumatol.* 2022; 32: 930-937) を検討すると、約 4 割の患者で臨床的寛解が達成されていた。また、約 3 分の 1 の患者において、画像的所見が継続していることが明らかとなった。現在、上記の解析結果を論文投稿準備中である。

- ③ 臨床個人調査票解析：バージャー病の 2013 年度の臨床個人調査票解析結果は、本年 6 月 *Circ J* に掲載された (Watanabe Y et al. *Circ J.* 2023 Jul 7. doi:10.1253/circj.CJ-23-0211.)。TAK の 2013 年度の臨床個人調査票解析から、TAK 患者では男性に比べて女性で若年発症に基づく長い罹患期間が見られること、大動脈弁閉鎖不全の合併と介護ケアの必要な割合が高いこと、就業率の低い傾向などが明らかになった。また、介護レベルの高さと関連する因子として、年齢、脳虚血、視力障害、虚血性心疾患が抽出された。上記の解析結果を *Circ J* に投稿して 10 月 30 日に受理された (Yoshifuji H et al. *Circ J. accepted*) 。
- ④ 大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究：大型血管炎臨床分科会内で調査項目を絞り、研究計画書と CRF を確定して、基幹施設の国立循環器病研究センター研究倫理審査委員会で 2021 年 4 月に承認された。大型血管炎臨床分科会の分担者・協力者の施設で倫理申請を進め、現在まで 14 施設で承認されている。また、REDCap で CRF 報告を進めて頂いており、現在まで TAK と GCA で合計 130 例が登録されている。
- ⑤ 小児血管炎研究：(1) 小児 TAK の TCZ 使用例を含む実態調査：小児 TAK の臨床において、12 歳未満の TAK における TCZsc の適用拡大や TCZiv の適用取得のメディカルニーズがある。公知申請で適用拡大を狙うことを前提とし、①日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会、日本小児循環器学会の会員の施設における、小児 TAK に対する TCZ の使用実態 (有効性・安全性) の調査、②小児 TAK 患者の保護者の意見の集約、③小児例における PK/PD データの収集をすすめる。(2) 小児 TAK の CTP (consensus treatment plan) の作成；前項の TAK 使用実態調査結果を踏まえて検討を行う。
- ⑥ AMED 難治性疾患実用化研究事業 (エビデンス創出) 「高安動脈炎における血管合併症バイオマーカーの開発に向けたエビデンス創出研究」 (研究代表者・中岡良和) との連携研究：TAK 患者の便検体を本班に所属する研究分担者、研究協力者に協力頂いて集積を進める研究計画で、基幹施設の国循で一括倫理申請中であり、近日承認が得られる見込みである。また、検体を基幹施設の国循へと集積して解析施設に出す流れの準備をしている。

#### D. 考察：

- ① TAK,GCA の CPG の改訂作業、TAK,GCA,バージャー病の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂に向けた準備：CPG 改訂班の 2024 年度発足に向けて準備を進めている。我が国の TAK,GCA,バージャー病の臨床像、診療事情に基づいた CPG に改訂されることが期待される。また、GCA の診断基準についても国際基準に照らし合わせて改訂されることが期待される。

- 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）：本レジストリー研究によって、日本での大型血管炎患者の臨床的な実態が明らかになりつつあり、CPG 改訂や診断基準、重症度の改訂に有益なエビデンスの蓄積となることが期待される。
- ③ 臨床個人調査票解析：バージャー病と TAK の臨床個人調査票の解析から、2 疾患に関する新しい疾患情報が提供された。特に TAK の解析からは、TAK 患者では男女で介護度や重症合併症の違いが浮き彫りとなり、TAK 女性患者の厳しい現状が明らかとなった。早期診断と治療介入により脳虚血、視力障害、心疾患の出現を阻止することが患者 QOL 改善につながると考えられた。
- ④ 大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究：本研究の遂行により、TAK 患者と GCA 患者に対する観血的治療（血管内治療や外科的治療）の周術期管理の実態と TAK-GCA 間の差異、遠隔期の手術成績に関するエビデンス創出に繋がると期待される。
- ⑦ AMED 難治性疾患実用化研究事業（エビデンス創出）「高安動脈炎における血管合併症バイオマーカーの開発に向けたエビデンス創出研究」（研究代表者・中岡良和）との連携研究：本研究を厚労省班と連動して遂行することで、TAK 患者の新しいバイオマーカーの確立に繋がることが期待される。

E. 結論：本研究班の活動を通じて、小児から成人まで大型血管炎・バージャー病の疫学調査研究を多角的に進めて、CPG 改訂のためのエビデンス構築が進むと期待される。また、大型血管炎とバージャー病の臨床像、診療・治療の実態を明らかにすることで、患者 QOL の向上にも繋がると考えられる。

## 4-2. 中・小型血管炎臨床分科会

分科会長	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)
研究分担者	佐田 憲映 (高知大学医学部 特任教授)
	坪井 直毅 (藤田医科大学病院 腎臓内科 教授)
	坂東 政司 (自治医科大学 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 教授)
	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 (東邦大学医療センター大森病院 膠原病科 教授)
	廣村 桂樹 (群馬大学医学部附属病院 腎臓・リウマチ内科 教授)
	古田 俊介 (千葉大学医学部附属病院 特任准教授)
	原 章規 (金沢大学医薬保健研究域医学系 准教授)
	佐伯 圭吾 (奈良県立医科大学 疫学・予防医学講座 教授)
	川崎 綾 (筑波大学医学医療系 助教)
	樋口 智昭 (東京女子医科大学医学部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)
	安倍 能之 (順天堂大学医学部膠原病内科 助教)
	川上 民裕 (東北医科薬科大学医学部皮膚科 主任教授)
	駒形 嘉紀 (杏林大学 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授)
研究協力者	秋山 光浩 (慶應義塾大学医学部・内科学(リウマチ・膠原病) 助教)
	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)
	鮎澤 衛 (神奈川工科大学健康医療科学部 教授)
	石川 秀樹 (京都府立医科大学・分子標的予防医学 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 透析科 部長)
	伊藤 秀一 (横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学 主任教授)
	岩田 恭宜 (金沢大学附属病院 感染制御部、腎臓内科 特任教授)
	井上 永介 (昭和大学 統括研究推進センター 教授)
	一瀬 邦弘 (島根大学 医学部 教授)
	白井 俊明 (筑波大学医学医療系腎臓内科学 講師)
	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)
	小川 法良 (浜松医科大学 免疫リウマチ内科 病院准教授)
	尾内 善広 (千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学 教授)
	川嶋 聡子 (杏林大学腎臓リウマチ・膠原病内科 助教)
	神田祥一郎 (東京大学医学部小児科 助教)
	神田 隆 (脳神経筋センターよしみず病院 院長)
	小寺 雅也 (JCHO 中京病院 皮膚科 部長)
	小林 徹 (国立成育医療研究センター 臨床研究センター・データサイエンス部部門長)
	小林 正樹 (公立昭和病院 脳神経内科 (東京女子医大より出向) 副部長 (医長))
加藤 将 (北海道大学病院リウマチ・腎臓内科 講師)	
亀田 智広 (高松赤十字病院 膠原病・リウマチ内科 部長)	

要 伸也 (杏林大学・医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授)  
岸部 幹 (旭川医科大学 医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師)  
川添 麻衣 (東邦大学大森病院膠原病科 講師)  
倉沢 隆彦 (埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 講師)  
小林 大介 (新潟大学医歯学総合病院 腎・膠原病内科 助教)  
坂本 晋 (東邦大学医療センター大森病院 准教授)  
坂野 章吾 (愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授 (特任))  
齋藤 雅也 (秋田大学医学部附属病院 臨床研究支援センター 助教)  
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)  
田中麻衣子 (県立広島病院 部長)  
本田 学 (島根大学医学部 助教)  
土屋 尚之 (筑波大学医学医療系 教授)  
辻本 康 (おく内科・在宅クリニック 副院長)  
遠山 直志 (金沢大学附属病院 特任教授)  
中屋 来哉 (岩手県立中央病院 腎臓・リウマチ科 科長)  
中沢 大悟 (北海道大学病院 リウマチ・腎臓内科 助教)  
林 太智 (医療法人 NT クエストリウマチ膠原病内科クリニック 理事長・院長)  
花見健太郎 (産業医科大学医学部第1内科学講座 講師)  
日和 良介 (京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科)  
松本 佳則 (岡山大学学術研究院医歯薬学域 腎・免疫・内分泌代謝内科学 研究准教授)  
三浦健一郎 (東京女子医科大学腎臓小児科 准教授)  
水野 正巳 (岐阜大学・医学部附属病院 免疫内分泌内科 講師)  
宮前多佳子 (東京女子医科大学・医学部 准教授)  
宮脇 義重 (岡山大学病院 新医療研究開発センター 臨床研究部 助教)  
山村 昌弘 (岡山済生会総合病院 診療顧問)  
山本 伸也 (京都大学腎臓内科 助教)  
松本紘太郎 (慶應義塾大学・医学部 助教)  
南郷 栄秀 (社会福祉法人聖母会 聖母病院 総合診療科 部長)  
難波 大夫 (名古屋市立大学大学院医学研究科 准教授)

#### A. 研究目的：

難治性血管炎班で扱う指定難病9疾患のうち、中・小型血管炎にはANCA関連血管炎(AAV)の3疾患(顕微鏡的多発血管炎/MPA、多発血管炎性肉芽腫症/GPA、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/EGPA)のほか結節性多発動脈炎(PAN)、悪性関節リウマチ(MRA)が含まれる。AAVの3疾患に関しては、昨年2022改訂ACR/EULAR分類基準が策定された。本分科会の研究目的は、これらの対象疾患における分類基準の検証や臨床調査個人票の解析、臨床試験について他分科会やAMED班とも協力し、これらの各疾患の診療実態を解明することで、診療水準の向上と普及啓発を図ることを目的とする。小児血管炎も2017年度より難治性血管炎班の調査対象疾患に加わり、当分科会でも取り扱う。血管炎の自然歴・予後因子の解明と新規治療開発を目指す血管炎前向きコホート研究(難病プラットフォーム研究; RADDAR-J[22])にも全面的に協力する。

## B. 研究方法：

3年間を通じて、①2022改訂ACR/EULAR分類基準の診断に関する検証、②JPVAS前向きコホート研究の中間解析、③ANCA関連血管炎患者における間質性肺炎の診療実態・診断・治療・予後等に関する検討(AAV-ILD研究)、④診療実態調査研究(臨床調査個人票、RemIRIT研究データベース)、⑤ANCA関連血管炎の新規バイオマーカー検索、⑥MPA/GPAに対するトシリズマブの有効性、安全性、薬物動態に関する医師主導治験(AAV-TCZ試験)への協力、⑦EGPAガイドラインの策定、⑧PAN全国疫学調査、⑨新規治療薬であるアバコパンについてのレジストリ研究などの課題を進める。

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

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

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

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

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

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

⑦EGPAガイドラインの策定(佐田、原)：2020年に発刊した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療の手引きの改訂方針に基づき、スコーピングレビューを行い、改訂版の公表を行う。

⑧PAN全国疫学調査(南木)：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する。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、解析を行う。

⑨C5a受容体阻害薬のレジストリ構築：C5a受容体阻害薬の使用実態調査として、「全国アバコパンレジストリ研究」を立ち上げ、全国規模のレジストリデータベースを構築する(安倍、佐田、長坂、坂東、廣村、土橋/スーパーバイザー：猪原、Peter Merkel、Joanna Robson)。

### C. 研究結果：

- ①2022 改訂 ACR/EULAR 分類基準の日本語版を作成した（土橋）。
- ②現在 65 講座（施設）がレジストリに参加している。2023 年 10 月末時点の登録患者は 295 例で、内訳は顕微鏡的多発血管炎 128 例、多発血管炎性肉芽腫症 42 例、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 35 例、高安動脈炎 37 例、巨細胞性動脈炎 53 例である（樋口先生）。
- ③リツキシマブの AAV-ILD への効果について、画像解析を行った。データを集計し、現在解析を行っている。
- ④RemIRIT 研究データベースについて、6 ヶ月から 2 年までの結果を解析した。寛解導入治療でリツキシマブ（RTX）を使用した 75 例のうち 6 カ月以降も観察を継続したのは 57 例であった。2 例が死亡、4 例が転院等により観察を中止した。57 例のうち 35 例がこの間に 1 回以上の RTX を投与され、投与量・間隔は多岐にわたっていた。22 例はこの期間の RTX 投与がなかった。寛解達成は 6 カ月までで 53 例、2 年では 56 例であった。再燃は 11 例（12 件）であった。6 か月から 2 年までの重篤合併症は 12 例 24 件（6 カ月までの発生は 24 例 38 件）、重篤感染症は 8 例 12 件（同 16 例 21 件）であった。寛解維持治療で RTX を開始した 4 例のうち 3 例が観察を継続し、2 年まで寛解を維持した（長坂先生）。
- ⑤得られたバイオマーカーの候補について、現在予備的な評価をしている。
- ⑥AAV-TCZ には 40 名が登録され 39 名が適格、うち 1 例が治験薬投与前中止、38 例が治験薬投与を受けた。2023 年 11 月 20 日に症例検討会を開催し、11 月 29 日に症例固定を行った。現在、データを解析中である。
- ⑦2023 年 7 月に 2018 年以降の検索を行い、2 つのランダム化比較試験と 10 の治療比較のある観察研究を抽出した。今後、内容の精査を行い、2026 年に改訂版の公表を行う方向で進めていく（佐田先生）。
- ⑧一次調査にて 2235 施設から回答が得られ、二次調査にて 562 名の患者情報の回答が得られた。その中で解析不適合の 31 例を除いた 531 例を対象に解析を行っている。（南木先生）。
- ⑨C5a 受容体阻害薬の使用実態調査について、「アバコパンレジストリの参加に関する調査票」を本研究分担者および研究協力者に送り、参加の意思と各施設でのアバコパンの投与状況を確認した。班員の所属施設を中心に、38 施設から参加に向けた内諾が得られた。本研究は、アバコパンについてリアルワールドデータを収集することを主目的に、2022 改訂 ACR/EULAR 分類基準の診断に関する検証、AAV-ILD への効果を検証することを副目的とし、全国他施設前向き観察研究とした。対象患者、症例組み入れ期間、観察期間、目標症例数、収集項目を設定した（安倍先生）。

### D. 考察：

分類基準の診断に関する検証や各研究の解析のための準備が進んでいる。各疾患領域の代表者を決定し、他の分科会や AMED 班などとも連携を取りながら、研究計画に沿った各研究目標の達成を目指す。

### E. 結論：

本研究の着実な実践を通じて、難治性血管炎の実態解明と普及啓発が進み、診療水準と予後の向上の実現が期待できる。

### 4-3. 小児血管炎研究体制

研究分担者	高橋 啓	東邦大学医療センター大橋病院病理診断科・教授
研究協力者	宮前多佳子	東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学・准教授
	岩田直美	あいち小児保健医療総合センター免疫アレルギーセンター・副センター長
	伊藤秀一	横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学・教授
	神田祥一郎	東京大学小児科・講師
	三浦健一郎	東京女子医科大学腎臓小児科・准教授
	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
	尾内善広	千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学・教授

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

B. 研究方法：

【小児血管炎研究】1) 小児血管炎疾患について研究状況の情報共有を行う。2) 小児血管炎研究合同シンポジウムを開催する。

【高安動脈炎, TAK】1) 小児 TAK の TCZ 使用例を含む実態調査：小児 TAK の臨床において、12 歳未満の TAK における TCZ<sub>sc</sub> の適用拡大や TCZ<sub>iv</sub> の適用取得のメディカルニーズがある。公知申請で適用拡大を狙うことを前提とし、日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会、日本小児循環器学会の会員の施設における小児 TAK に対する TCZ の使用実態（有効性・安全性）の調査、小児 TAK 患者の保護者の意見の集約、小児例における PK/PD データの収集をすすめる。2) 小児 TAK の CTP (consensus treatment plan) の作成；前項の TAK 使用実態調査結果を踏まえ検討を行う。

【結節性多発動脈炎, PAN】 中・小型血管炎臨床分科会において小児 PAN の実態調査に加わる。

【川崎病, KD】 1) KD の発症リスク、重症化リスクに係る遺伝要因を探索する。2) 新型コロナウイルス感染症下での KD の発生状況、COVID-19 関連多系統炎症性症候群 (MIS-C) と KD との関連について国内の状況を把握する。3) KD 既往患者、家族を対象とした勉強会、公開講座を開催する。

【ANCA 関連血管炎, AAV】1) 小児血管炎、MPA/GPA WG に参加し活動を行う。2) 小児 AAV における啓蒙活動を行う。3) 2014 年以降の指定難病・小児慢性特定疾病における MPA、GPA、EGPA のデータを解析する。

C. 結果：

【小児血管炎研究】小児血管炎研究合同シンポジウムはこれまでに 2 回開催されてきた。第 3 回を企画する。

【TAK】1), 2) とともに関連学会と連携してすすめる。2) については、1) を先行し適切な段階で北米の CARRA (the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) のメソッドをモデルに本邦の小児リウマチ医を中心としたコンセンサスを取りまとめる予定である。

【PAN】 中・小型血管炎臨床分科会の中で PAN 全国疫学調査が継続している。

【KD】 1) 易罹患性の顕著な違いがみられた一卵性双生児とその両親の全ゲノムシーケンスデータの解析を進めている。また、ステロイドによる強化初期治療を受けた際の重症化リスクの遺伝要因の探索を、359 名を対象としたゲノムワイド関連解析により進めている。2) MIS-C に関する全国調査が日本川崎病学会、日本小児科学会、日本集中治療医学会、日本小児循環器学会、日本川崎病研究センターの協力の下で実施され、2023 年末までに約 100 例の臨床像が報告された。SARS-CoV-2 感染後に発症した川崎病との比較により両者の相違点が明確になってきた一方、鑑別が難しい例の存在も確認された。3) 2024 年 3 月に「川崎病勉強会 2023」を開催予定である。

【AAV】 1) 小児血管炎、MPA/GPA WG に参加・解析を継続する。2) 指定難病・小児慢性特定疾病における MPA、GPA、EGPA のデータを収集中である。

D. 考察：小児血管炎研究体制は、本年度も継続した活動を計画、実施している。

E. 結論：臨床分科会で研究を継続すると共に、小児血管炎研究体制として横断的な情報共有を行うために活動する。

#### 4-4. 令和5年度臨床病理分科会活動報告

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

- 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. 血管炎病理診断のために有用な染色法等の開発と普及・均てん化
- C. 研究結果：
1. 2023年6月23日以降、抄録提出時までには5件の依頼があり、4件報告済み。
  2. 『血管炎病理診断のために有用な染色プロトコル集』を作成することとし、取り上げる染色について検討した（以下が挙げた案）。
    - Elastica Masson 染色ほか弾性線維染色
    - 免疫組織化学による浸潤細胞 characterization (Th1/T-bet, Th2/GATA3, Th17/ROR- $\gamma$ t, Treg/FoxP3)
    - 免疫組織化学による平滑筋細胞 characterization ( $\alpha$ -SMA, h-caldesmon)
    - 免疫組織化学による梅毒スピロヘータの検出
    - FFPE 切片を用いた免疫蛍光染色による血管壁免疫グロブリン沈着の検出
    - FFPE 切片を用いた免疫蛍光染色による好中球細胞外トラップの検出  
(MPO, citrullinated histone H3, DNA 三重染色)
    - 患者血清中抗 GBM 抗体の正常腎 (GBM) への結合確認
    - その他
- D. 考察：次年度に向けて『血管炎病理診断のために有用な染色プロトコル集』の目次と執筆分担者を決定する。
- E. 結論：研究計画は順調に進行している。

#### 4-5. 国際臨床研究分科会

分科会長	駒形 嘉紀 (杏林大学医学部 教授)
研究分担者	猪原登志子 (京都府立医科大学臨床研究推進センター 講師) 河野 肇 (帝京大学医学部 教授) 吉藤 元 (京都大学大学院医学研究科 講師) 古田 俊介 (千葉大学医学部附属病院 特任准教授)
研究協力者	黒川真奈絵 (聖マリアンナ医科大学大学院疾患バイオマーカー標的分子制御学 大学院教授) 田巻 弘道 (聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center 医長) 木田 節 (京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学 病院助教) 吉田 尚弘 (自治医科大学附属さいたま医療センター耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授) 伊藤 吹夕 (帝京大学アジア国際感染症制御研究所 助教)

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

B. 研究方法 :

1. 血管炎国際会議への参画: 3年間を通じて血管炎国際会議 (EULAR, ACR, Vasculitis Clinical Investigators Meeting, APLAR, International Vasculitis Workshop)に参加し、国際交流、情報収集、国際共同研究への参加検討を積極的に行う。
2. 国際共同研究支援: 現行の国際共同研究を継続しつつ、国際共同研究の最新情報を共有し、積極的な参加、支援を検討する。本年度は、① 国際共同研究 VPREG 継続、② AAV-PRO Japanese translation project 検証、③ AAV during COVID-19 pandemic 観察研究継続、④ NPO 法人膠原病・リウマチ・血管炎サポートネットワーク (膠サポ) の海外活動の支援、などを行っていく。
3. 国内外の血管炎の新規治験薬・新規治療薬・治療法、検査の開発状況に関して情報収集し、班員に広く共有する。

C. 研究結果 :

1. 2023 Eular in Milano (2023年6月)に参加し、2024年4月にBarcelonaにおいて行われる第21回 International Vasculitis Workshop にむけての International organizing committee への日本人の参加や共同企画の検討を Dr. David Jayne らに依頼し、当研究班からも田村班長、鈴木顧問、有村顧問、針谷顧問、猪原先生、坪井先生、駒形が International committee のメンバーとなり、プログラムの企画提案、査読委員などを分担することとなった。
2. 2023年11月11日、VCRC主催の Vasculitis Clinical Investigators Meeting が San Diego において行われ、班員から田村班長、鈴木顧問、猪原先生、吉藤先生、河野先生、川嶋先生、駒形が参加した。同会において日本から患者団体として膠サポの大河内範子様が日本における患者団体の活動報告を発表された。
3. 2023年11月12日、ACRの患者セッションにおいて、同じく膠サポの大河内範子様がシンポジウム

において発表され、それらに班員数名が参加して支援した。また膠サポは ACR にブースを出展し、世界各国のドクターがブースを訪れた。

4. 2024年4月に Maria Cid らを会長とする第21回 International Vasculitis Workshop に班員の施設からも数多くの演題登録を頂いた。

- D. 考察：今後も、血管炎に関する知識普及に努めるとともに、国際共同研究支援も引き続き行う。
- E. 結論：当分科会の活動が、血管炎班全体の活動の活性化に寄与していると考えられる。

#### 4-6)-1. 領域横断分科会・総括

分科会長	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)
研究分担者	河野 肇 (帝京大学医学部附属病院 内科学講座 リウマチ・膠原病グループ 教授) 杉山 斉 (川崎医療短期大学 教育部 ・医療介護福祉学科 教授) 坂東 政司 (自治医科大学 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 教授) 橋本 求 (大阪公立大学大学院医学研究科 膠原病内科学 教授)
研究協力者	小寺 雅也 (独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院 皮膚科 部長) 尾内 善広 (千葉大学大学院医学研究院 公衆衛生学 教授) 矢嶋 宣幸 (昭和大学 医学部内科学講座リウマチ・膠原病内科学部門 教授) 宮脇 義亜 (岡山大学病院 新医療研究開発センター 助教) 菊池 正雄 (宮崎大学医学部附属病院 血液浄化療法部 准教授) 岸本 暢将 (杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科 准教授) 渡部 龍 (大阪公立大学大学院医学研究科膠原病内科学 講師) 小池 春樹 (佐賀大学脳神経内科 教授)

A. 研究目的：領域横断分科会は、本班会議が関わるすべての血管炎の診療ガイドライン策定を補助するとともに、その普及や改訂に寄与することを目的とする。またすべての血管炎症候群に関する最新の情報を、実地で診療している一般医や患者会にも知ってもらえるよう働きかけ、ホームページの整備や Web 講演会などの整備を行うことを目的とした。

B. 研究方法：

1. EGPA の診療実態調査のためのアンケート作成：

ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2023 では EGPA のガイドラインが収載された。本ガイドラインに関する遵守状況や診療科間におけるエビデンス・プラクティスギャップを本年度中に調べるため、その準備を行った。

2. システマティックレビュー勉強会：

大型血管炎ガイドライン作成 SR チームにおいて、診療ガイドラインの Systematic Review (SR)を実施するにあたり、質の高い SR を遂行可能な人材育成を目的として、実際の CQ を用いた SR 勉強会を実施する予定をしている。コクランジャパンの支援のもと、文献検索、Risk of Bias 評価、メタ解析の合計 3 回の勉強会を実施した。

3. 患者会との連携（患者向け教育動画配信）：

血管炎の医療水準を高めるためには患者会との連携が重要である。本年度は、膠原病・リウマチ・血管炎サポートネットワーク（膠サポ）のホームページ（HP）のリンクに、2022 年 3 月に公開された市民公開講座「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」を加えてもらい、より多くのアクセスできるようにした。また、VPREG のディスカッションガイド「血管炎と妊娠計画」日本語版を掲載し、研究班へのリンクをつけていただいた。

C. 研究結果：

1. EGPA の診療実態調査のためのアンケート作成：現在最終版の確認作業中であり、年明けには Web 調査が開始できる予定である。

2. システマティックレビュー勉強会：パネル委員を対象に CQ 作成方法などの勉強会が開催され、方向性の統一を図ることができた。

D. 考察と結論

ANCA 関連血管炎のうち、MPA/GPA において 2023 年に発刊されたガイドラインではリツキシマブとシクロホスファミドが同等の位置づけとなっている。MPA/GPA についてはすでに診療実態を報告しているが、今後新しいガイドラインを実地医に広めることが重要であり、2024 年の日本リウマチ学会総会でシンポジウムが予定されている。また実地医や患者にとって HP を充実させることは重要である。現在アップロードされているコンテンツを見直し、新しい治療薬を含め改訂する必要がある。また内容が充実しているにもかかわらず閲覧数が増えていない現状があるため、患者会とも連携を図り、より多くの患者に最新情報が届くよう工夫する必要があると考えられる。

#### 4-6)-2. EGPA に対する診療実態調査

A. 研究目的：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) における ANCA (MPO-ANCA) の陽性率は 30-45% 程度と報告されており、MPA や GPA よりも低頻度である。しかし MPO-ANCA 陽性の症例では MPA/GPA と同様、肺泡出血や半月体形成性腎炎を発症する症例が散見される。一方で、気管支喘息などアレルギー的な機序が関与し、皮膚症状や難治性の末梢神経障害の頻度が多い。本研究では、血管炎症状と好酸球増多が関与する症状が混在する EGPA に対して、実地医がどのような治療方針をとっているかを調べることを目的とした。

B. 研究方法：

- 1) MPA/GPA において行った調査と同様に、日常診療で EGPA を一定数診療している医師に対して、Web でアンケート調査を行う。
- 2) 過去（最近 2 年間）に診療した EGPA 患者の治療実態（寛解導入時のグルココルチコイド・免疫抑制薬・生物学的製剤）、また今後診療する EGPA に対して寛解導入療法として選択する薬剤を調べる。さらに具体的な症例を示し、寛解導入療法と寛解維持療法で使用する薬剤を調査する。
- 3) 本邦のガイドラインの記載との相違を検討し、本邦における新たなエビデンス創出を提案する。

C. 研究結果：

調査表の最終版を完成させた。年度内に Web 調査を実施し、来年度の班会議で発表できる予定である。

D. 考察と結論

ANCA 関連血管炎では MPA/GPA における診療実態調査を昨年報告し (Miyawaki Y, *et al*, *Mod Rheumatol*, 2023)、現在大血管炎 (TAK/GCA) の診療実態調査の論文化をサブミット中である (安倍 能之 先生)。血管炎症候群はいずれも多科が関与する疾患であるが、その臓器障害により関わる診療科が異なる。このような実態調査を通じて、各血管炎によりいかなる点で診療科間にギャップが存在し、本邦におけるエビデンスを構築すべく課題を明らかにすることは血管炎の診療上重要であると考えている。

## 5. JPVAS前向きコホート研究

研究分担者	樋口 智昭	(東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野リウマチ性疾患先進的集学医療寄附研究部門 寄附部門講師)
	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)
	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)
	佐田 憲映	(高知大学臨床疫学講座 特任教授)
	内田 治仁	(岡山大学学術研究院医歯薬学域 CKD・CVD 地域連携包括医療学講座 教授)
	杉原 毅彦	(東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 准教授)
	中岡 良和	(国立循環器病研究センター・研究所血管生理学部/病院 部長/副院長)
研究協力者	天野 宏一	(埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 教授)
	関谷 潔史	(国立病院機構相模原病院アレルギー・呼吸器内科 部長)

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

C. 研究結果：65 講座（施設）がレジストリに参加している。令和 5 年 11 月末時点の登録患者は 295 例で、内訳は顕微鏡的多発血管炎 128 例、多発血管炎性肉芽腫症 42 例、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 35 例、高安動脈炎 37 例、巨細胞性動脈炎 53 例である。

D. 考察：登録者は順調に増加している。今後、収集したデータの解析や活用についても行っていくことが、レジストリの活用のためには重要であると考えられる。

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

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

順天堂大学医学部膠原病内科

〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1

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

E-mail : nanchi\_support@juntendo.ac.jp