

*DRB1*09:01* の関連は検出されず、GPA では *DRB1*08:02* (P=0.03, OR=2.45)、PR3-ANCA 陽性 AAV では *DRB1*11:01* (P=0.022, OR=3.62)に増加傾向が認められたものの、多重比較の補正後は有意性が認められなかった。

2. HLA-DPBI の解析

MPA において *DPBI*05:01*(P=0.0063, OR=0.72)、*DPBI*04:01* (P=0.039, OR=0.56)と疾患抵抗性との関連傾向が認められたが、多重比較の補正後は有意性は消失した。一方、MPO-ANCA 陽性 AAV においては、*DPBI*04:01* が疾患抵抗性に関連し (P=0.0023, OR=0.46)、多重比較の補正後も有意であった。しかし、*DPBI*04:01* は *DRB1*13:02* との連鎖不平衡にあり、ロジスティック回帰分析により、これらのアレルの疾患抵抗性は *DRB1*13:02* が第一義的であり、*DPBI*04:01* は連鎖不平衡による二次的な関連であることが明らかになった。

一方、PR3-ANCA 陽性 AAV においては、ヨーロッパ系集団におけるリスクアレルである *DPBI*04:01* が、日本人集団においても明らかな関連傾向を示した (P=0.021, OR=2.30)。しかし、サンプルサイズが小さく多重比較の補正後は有意性が消失した。この関連は、GPA では観察されなかった。

3. PR3-ANCA 陽性 GPA と MPO-ANCA 陽性 GPA の比較

Sada らにより報告されたように (Sada et al., *Arthritis Res Ther* 2014)、日本人集団にお

いては、ヨーロッパ系集団と異なり、EMEA アルゴリズム上 GPA と分類されるうち、約半数が MPO-ANCA 陽性であった。そこで、PR3-ANCA 単独陽性 GPA 群と MPO-ANCA 単独陽性 GPA 群の *HLA-DRB1*, *DPBI* の比較を試みた。

PR3-ANCA 単独陽性 GPA では、*DPBI*04:01* の増加が認められたのに対し、MPO-ANCA 陽性 GPA ではむしろ減少していた。一方、MPO-ANCA 陽性 GPA では *DRB1*09:01* の増加が認められたのに対し、PR3-ANCA 陽性 GPA では認められなかった。

以上の結果から、HLA-class II は、EMEA アルゴリズムによる分類よりも、ANCA 特異性により強く関連することが示唆された。

4. 考察

本研究の結果、MPO-ANCA 陽性 AAV、MPA の疾患感受性と *DRB1*09:01*、抵抗性と *DRB1*13:02* との関連が確認された。*DRB1*09:01* は *DQB1*03:03* と強い連鎖不平衡にあること、ヨーロッパにおける GWAS においても MPO-ANCA 陽性 AAV と *DQB1* 近傍の SNP との関連が見出されていること (Lyons et al., *N Engl J Med* 2012)から、両集団に共通の遺伝因子が *DR-DQ* 領域に存在する可能性が示唆される。

また、*DRB1*13* については、ドイツにおいて、GPA 抵抗性との関連の報告がみられており (Hagen et al., *Kidney Int* 1995)、これも両集団に共通の抵抗性因子が存在する可能性を示唆する。

また、*DPBI*04:01* についても、ヨーロッ

パ系集団・日本人集団に共通の PR3-ANCA 陽性 AAV の感受性遺伝子である可能性が示された。

*DRB1*09:01* ハプロタイプ頻度は東アジア集団において顕著に高い一方、ヨーロッパ系集団には稀である。また、*DPB1*04:01* はヨーロッパ系集団においてはきわめて高頻度であるが、アジア集団における頻度は高くない (<http://www.allelefrequencies.net/>)。このような各集団の遺伝的背景の違いが、AAV の疫学的集団差の一因となっている可能性が支持された。

(共同研究者)

川崎綾、長谷部成美、日高操希 (筑波大学医学医療系分子遺伝疫学)、小林茂人 (順天堂大学附属順天堂越谷病院内科)、橋本博史 (順天堂大学医学部)、山田秀裕、尾崎承一 (聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科)、松尾清一 (名古屋大学腎臓内科)、宮坂信之 (東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科) 針谷正祥 (東京医科歯科大学薬害監視学)、古川宏、當間重人 (国立病院機構相模原病院臨床研究センター)、住田孝之 (筑波大学医学医療系内科 (膠原病・リウマチ・アレルギー))、佐田憲映、槇野博史 (岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学)、有村義宏 (杏林大学第一内科)

D. 健康危険情報

該当なし

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Gazal S, Sacre K, Allanore Y, Teruel M, Goodall AH (The CARDIOGENICS consortium), Tohma S, Alfredsson L, Okada Y, Xie G, Constantin A, Balsa A, Kawasaki A, Nicaise P, Amos C, Rodriguez-Rodriguez L, Chiocchia G, Boileau C, Zhang J, Vittecoq O, Barnette T, Gonzalez-Gay MA, Furukawa H, Cantagrel A, Le Loet X, Sumida T, Hurtado-Nedelec M, Richez C, Chollet-Martin S, Schaeffer T, Combe B, Khoriaty L, Coustet B, El-Benna J, Siminovitch K, Plenge R, Padyukov L, Martin J, Tsuchiya N, Dieude P. Identification of secreted phosphoprotein 1 gene as a new rheumatoid arthritis susceptibility gene. *Ann Rheum Dis* Published Online First: 21st Jan 2014 doi:10.1136/annrheumdis-2013-204581
2. Furukawa H, Kawasaki A, Oka S, Ito I, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Kusaoi M, Amano H, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Kono H, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Katayama M, Migita K, Suda A, Ohno S, Hashimoto H, Takasaki Y, Sumida T, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. Human leukocyte antigens and systemic lupus erythematosus: A protective role for the HLA-DR6 alleles

- DRB1*13:02 and *14:03. PLoS ONE 2014; 9(2): e87792. doi:10.1371/journal.pone.0087792
- Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Miyashita T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. HLA-DRB1*08:02 is associated with bucillamine-induced proteinuria in Japanese rheumatoid arthritis patients. Biomarker Insights 2014; 9: 23-28. doi: 10.4137/BMI.S13654
 - Dang TN, Naka I, Sa-Ngasang A, Anantapreecha S, Chanama S, Wichukchinda N, Sawanpanyalert P, Patarapotikul J, Tsuchiya N, Ohashi J. A replication study confirms the association of GWAS-identified SNPs at MICB and PLCE1 in Thai patients with dengue shock syndrome. BMC Med Genet 2014 May 17;15(1):58. doi: 10.1186/1471-2350-15-58.
 - Oka S, Furukawa H, Kawasaki A, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Ito S, Nakamura T, Saisho K, Kayatama M, Tsunoda S, Sano H, Mighta K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. Protective effect of the HLA-DRB1*13:02 allele in Japanese rheumatoid arthritis patients. PLoS One 2014 Jun 9;9(6):e99453. doi: 10.1371/journal.pone.0099453.
 - Kawasaki A, Furukawa H, Nishida N, Warabi E, Kondo Y, Ito S, Matsumoto I, Kusaoi M, Amano H, Suda A, Nagaoka S, Setoguchi K, Nagai T, Hirohata S, Shimada K, Sugii S, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Tokunaga K, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tohma S, Tsuchiya N. Association of functional polymorphisms in Interferon Regulatory Factor 2 (IRF2) with susceptibility to systemic lupus erythematosus: A case-control association study. PLoS ONE 2014 Oct 6 9(10): e109764.doi:10.1371/journal.pone.0109764.
 - 土屋尚之. RAにおけるグランザイムB遺伝子 (GZMB) 多型と関節破壊進行度との関連. リウマチ科 2014; 51(1),89-92.
 - 土屋尚之. 関節リウマチの病因研究:概論. 日本臨床 2014;72(Suppl.3), 35-39.
 - 土屋尚之. ANCA 関連血管炎の集団差と HLA. 分子リウマチ治療 2014; 7,103-106.
 - 土屋尚之. はじめに (特集企画「HLAのブレイクスルー-臨床応用と疾患研究の進歩」) 医学のあゆみ 2014;251(4), 265.
 - 土屋尚之. 全身性強皮症の疾患感受性遺伝子解析. 医学のあゆみ 2014; 251(8),614-619.
 - 土屋尚之. 環境因子と遺伝因子. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン (2014年改訂版) (厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 槇野博史、松尾清一編, pp10-12, 2014

2. 学会発表

1. 川崎綾、古川宏、近藤裕也、伊藤聡、松本功、草生真規雄、天野浩文、須田昭子、長岡章平、瀬戸口京吾、永井立夫、廣畑俊成、島田浩太、杉井章二、岡本享、千葉実行、末松栄一、岡本明子、河野肇、高崎芳成、橋本博史、住田孝之、當間重人、土屋尚之. IRF2 多型の全身性エリテマトーデス疾患感受性への寄与. 第 58 回日本リウマチ学会、平成 26 年 4 月、東京.
2. 日高操希、川崎綾、近藤裕也、古川宏、伊藤聡、松本功、草生真規雄、天野浩文、須田昭子、長岡章平、瀬戸口京吾、永井立夫、廣畑俊成、高崎芳成、橋本博史、當間重人、住田孝之、土屋尚之, TRIM21(Ro52)遺伝子多型と全身性エリテマトーデスの関連. 第 58 回日本リウマチ学会、平成 26 年 4 月、東京.
3. 八谷有紀、川崎綾、古川宏、近藤裕也、伊藤聡、松本功、草生真規雄、天野浩文、須田昭子、長岡章平、瀬戸口京吾、永井立夫、廣畑俊成、島田浩太、杉井章二、岡本享、千葉実行、末松栄一、岡本明子、河野肇、高崎芳成、橋本博史、住田孝之、當間重人、土屋尚之. 免疫グロブリン様受容体 LILRA3 の構造的・機能的欠失多型と全身性エリテマトーデスの関連研究. 第 58 回日本リウマチ学会、平成 26 年 4 月、東京.
4. 古川宏、島田浩太、杉井章二、橋本篤、小宮明子、宮下賜一郎、右田清志、須田昭子、長岡章平、土屋尚之、當間重人. ブシラミン誘発性蛋白尿と HLA-DRB1*08:02 との関連. 第 58 回日本リウマチ学会、平成 26 年 4 月、東京.
5. 土屋尚之. 膠原病のゲノム解析の現状～SLE と ANCA 関連血管炎を中心に～. 17th Nephrology Forum、平成 26 年 7 月 24 日、つくば国際会議場 (招待講演)
6. Tsuchiya N, Hasebe N, Sada K, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Yamagata K, Sumida T, Miyasaka N, Tohma S, Ozaki S, Matsuo S, Hashimoto H, Makino H, Harigai M, Kawasaki A. Protective Association of HLA-DRB1*13:02 against MPO-ANCA positive ANCA-associated vasculitis in a Japanese population. 2014 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, Nov 16, 2014, Boston, USA.
7. Kawasaki A, Hidaka M, Hasebe N, Sada K, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Yamagata K, Sumida T, Miyasaka N, Tohma S, Ozaki S, Matsuo S, Hashimoto H, Makino H, Harigai M, Tsuchiya N. HLA-DPB1*04:01 confers risk for PR3-ANCA positive ANCA-associated vasculitis (AAV), but protects against MPO-ANCA positive AAV, in a Japanese population. 2014 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, Nov 16, 2014, Boston, USA.
8. Hidaka M, Kawasaki A, Furukawa H, Kondo Y, Ito S, Matsumoto I, Kusaoi M, Amano H, Suda A, Setoguchi K, Nagai T,

- Shimada K, Sugii S, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Katayama M, Okamoto A, Kono H, Ohno S, Hirohata S, Nagaoka S, Takasaki Y, Hashimoto H, Tohma S, Sumida T, Tsuchiya N. Association of TRIM21 (RO52) polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population. 2014 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, Nov 16, 2014, Boston, USA.
9. Hachiya Y, Kawasaki A, Matsushita T, Furukawa H, Nagaoka S, Shimada K, Sugii S, Sumida T, Tohma S, Hasegawa M, Fujimoto M, Sato S, Takehara K, Tsuchiya N. Association of leukocyte immunoglobulin-like receptor A3 (LILRA3) deletion polymorphism with systemic sclerosis. 2014 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, Nov 16, 2014, Boston, USA.
 10. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Komiya A, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S. Anti-major histocompatibility complex class I-related chain A (MICA) antibodies in rheumatoid arthritis patients with interstitial lung disease. 2014 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, Nov 18, 2014, Boston, USA.
 11. 古川 宏、岡 笑美、島田浩太、杉井章二、橋本 篤、小宮明子、福井尚志、宮下賜一郎、右田清志、須田昭子、長岡章平、土屋尚之、當間重人。プシラミン誘発性蛋白尿と HLA-DRB1*08:02. 日本人類遺伝学会第 50 回大会、2014 年 11 月 21 日、船堀タワーホール、東京。
 12. 川崎 綾、長谷部成美、佐田憲映、小林茂人、山田秀裕、古川 宏、山縣邦弘、住田孝之、宮坂信之、當間重人、尾崎承一、松尾清一、橋本博史、横野博史、針谷正祥、土屋尚之. HLA-DRB1 と ANCA 関連血管炎の関連. 日本人類遺伝学会第 50 回大会、2014 年 11 月 21 日、船堀タワーホール、東京。
 13. 八谷有紀、川崎 綾、松下貴史、古川 宏、長岡章平、島田浩太、杉井章二、住田孝之、當間重人、長谷川稔、藤本 学、佐藤伸一、竹原和彦、土屋尚之. 免疫グロブリン様受容体 LILRA3 欠失多型と全身性強皮症との関連. 日本人類遺伝学会第 50 回大会、2014 年 11 月 21 日、船堀タワーホール、東京。
 14. 日高操希、川崎 綾、古川 宏、近藤裕也、伊藤 聡、松本 功、草生真規雄、天野浩文、須田昭子、瀬戸口京吾、永井立夫、島田浩太、杉井章二、岡本 享、千葉実行、廣畑俊成、長岡章平、高崎芳成、當間重人、住田孝之、土屋尚之. 全身性エリテマトーデスと TRIM21(Ro52)遺伝子多型との関連. 日本人類遺伝学会第 50 回大会、2014 年 11 月 21 日、船堀タワーホール、東京。
 15. 豊岡理人、島田浩太、古川 宏、西田奈央、川島実苗、岡 笑美、杉井章二、橋本 篤、高岡宏和、小宮明子、中村 正、

右田清志、須田昭子、長岡章平、土屋尚之、徳永勝士、當間重人. 関節リウマチに合併する間質性肺病変とヒト白血球抗原(HLA)以外の遺伝要因の探索. 日本人類遺伝学会第50回大会、2014年11月21日、船堀タワーホール、東京。

16. Kawasaki A, Furukawa H, Kondo Y, Ito S, Amano H, Hirohata S, Okamoto A, Kono H, Tokunaga K, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N. Association of interferon regulatory factor 2 with

systemic lupus erythematosus. 2014 日本免疫学会総会・学術集会 2014年12月12日、京都国際会議場、京都。

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし

研究年度終了報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
（分担）研究年度終了報告書

難治性血管炎の基礎・病理学的事項に関する研究

研究分担者 宮崎 龍彦 岐阜大学医学部附属病院 臨床教授

研究要旨 1. 血管炎症例の病理組織学的所見・血清学的所見・遺伝子/遺伝学的所見につき、診断・重症度・臨床所見・治療反応性等との関連を解析し、それらの成果を診療ガイドラインの作成・改訂に反映させるための研究を行った。2. 病理診断のエキスパートオピニオンを求めることができるコンサルテーションシステムを構築する準備を行った。3. 平成16年度本研究班作製の「血管炎アトラス」を改訂するため、平成16年度版をベースとしたウェブコンテンツ作成の準備を行った。4. 難治性血管炎の基礎・病理学的事項に関する個別研究として、ヒト全身性血管炎発症感受性とCD72多型・発現動態の関連についての研究を行った。CD72の多型および発現動態と血管炎感受性の関連について明らかにすることを企図して、この個別研究を進めている。特に、中小型血管炎の感受性について解析を進めるために、本学倫理委員会に諮るとともに、当院皮膚科および総合内科における小型血管炎症例のICを取得中である。この研究の結果は、ガイドライン作製に資するものと考えられる。

A. 研究目的

血管炎症例の病理組織学的所見・血清学的所見・遺伝子・遺伝学的所見と診断・重症度・臨床所見・治療反応性等との関連を明らかにし、全身性血管炎の診療ガイドラインの作成・改訂に反映させることを第一の目的とした。その一環として、血管炎の病理組織学的診断の標準化を図るために、エキスパートオピニオンを求めることができるコンサルテーションシステムを構築すること、さらに平成16年度に本研究班が作製した「血管炎アトラス」の改訂を行うことを病理分科会として企画した。

分科会全体でのsystemic reviewが困難なclini

cal question (CQ)については、個別研究で検討することとし、CD72の多型及び発現動態と血管炎感受性の関連について明らかにすることを企図した。

CD72はITIMモチーフを持つ膜貫通型蛋白で、B細胞受容体の刺激に対し負のフィードバックをかけることが知られている。我々の研究グループは、かつて全身性血管炎好発系マウスと件発系マウスの交配実験から、腎臓の動脈炎および大動脈炎の位置的候補遺伝子としてCd72を見だし、その機能欠損多型が血管炎のみならず糸球体腎炎の疾患感受性を規定することを、BACトランスジェニックマウスを用いて明らかにした。このメカニズムは血管炎の感受性遺

伝子多型としてよく知られるFcgRIIBの多型と同義であると考えられる。ヒトにおいても、Genome wide association study (GWAS)の結果FcgRの多型は高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、結節性多発動脈炎、肉芽腫瀬板発動脈炎などの感受性因子であることが報告されている。また、ヒトCD72にはSNPによる蛋白多型と、遺伝子コピー数variationが報告されているが、CD72の多型または発現動態と血管炎感受性に関しては未だに目立った報告はない。そこで我々はCD72の多型および発現動態と血管炎感受性の関連について明らかにすることを企図して、この個別研究を進めた。CQ: CD72遺伝子多型、コピー数バリエーションは血管炎の発症感受性を規定するか？

B. 研究方法

1. Systemic reviewが可能なCQについて、● 網羅的に文献検索を行い、分科会で検討した。
2. コンサルテーションシステムを構築する● ために必要なシステムの構築を検討した。
3. 血管炎アトラスの病理項目について、● 疾患別の担当者案および改訂のタイム助ジュースに関し、検討した。
4. 個別研究としてのCD72の多型、コピー● 数バリエーションと疾患感受性の相関に関しては、血管炎の診断を受けた患者の血管炎病巣生検組織標本をレビューし、臨床所● 見にも鑑みて診断を確認し、研究対象症例の絞り込み、形態学的分類に基づく統計的処理を行う。
- 対象病変の組織への免疫複合体沈着および局所に浸潤するB細胞のCD72発現を明らかにするため、補体、免疫グロブリンおよびCD72の免疫組織化学染色を行う。リンパ● 節もしくは脾臓が入手できる症例においては同様の解析を行う。
- FISHまたはDISHを用いて、CD72コピー数

を半定量的に解析する。末梢血のB細胞も同様に解析する。

末梢血B細胞および血管炎病巣に於けるCD72、イムノグロブリン発現をReal time PCRで解析する。

CD72のゲノム多型を、既知のものはTaqMan法を用いて解析する。

上記の解析を対照群にも行い、結果を統計解析する。

倫理面への配慮。本研究遂行に関しては、学内倫理委員会の承認を得るとともに、全例ICにより解析に関する同意書を取得する。

C. 研究結果

1. Systemic reviewが可能なCQについて検討し、分科会から医家のCQを提案することとした。

● 我が国のANCA関連血管炎患者について、Berdenらの分類（糸球体病変の組織学的クラス分類）は適用可能か？

● PR3陽性MPA/GPAとMPO陽性MPA/GPAの臓器傷害の程度に違いがあるか？

2. コンサルテーションシステム構築について、その運用を下記の様に行うこととした。分科会長が窓口を担当する。

● 依頼者は、依頼内容をフォームに記載して、メールで依頼する。依頼フォーム案を作成し、検討中である。

● 症例に応じて、コンサルタントを紹介する。腎病理については、腎臓内科医もコンサルタントに加えることとした。

● 依頼者がコンサルタントに標本を送付する。

● コンサルタントは、回答をフォームに記載して、依頼者にメールで送信する。回答フォーム案を作成し、検討中である。

● 回答後、コンサルタントが依頼者に標本を返却する（郵送料は依頼者負担）。

3. 血管炎アトラスの改訂に関しては、以下のように行うこととした。

- 「血管炎アトラス」の病理項目について、平成16年度をベースとしたウェブコンテンツを作成。
- ウェブコンテンツの担当者案とタイムスケジュールに関して、分科会報告の通り決定した。

4. CD72の多型・コピー数バリエーションと疾患感受性の相関に関し、岐阜大学医学部附属病院における研究を倫理委員会に申請した。(個別研究として)

これまでに血管炎の診断がなされている症例をピックアップし、ICによる同意書取得を依頼中である。

D. 健康危険情報

該当なし

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyazaki N, Murata I, Takemura G, Okada H, Kanamori H, Matsumoto-Miyazaki J, Yoshida G, Izumi K, Kashi H, Niimi K, Nishiwaki A, Miyazaki T, Ohno M, Ohashi H, Suzuki F and Minatoguchi S.: Expression of prorenin receptor in renal biopsies from patients with IgA nephropathy. *International journal of clinical and experimental pathology* 7: 7485-7496, 2014.

2. Mokuda S, Miyazaki T, Saeki Y, Masumoto J, Kanno M and Takasugi K: Epstein-Barr virus-related MTX-LPD in rheumatoid arthritis patients exhibits a viral pattern of the CD64 and CD35 expression on neutrophils: Three case reports. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association* 2014.

3. Okada H, Takemura G, Kanamori H, Tsujimoto A, Goto K, Kawamura I, Watanabe T, Morishita K, Miyazaki N, Tanaka T, Ushikoshi H, Kawasaki M, Miyazaki T, Suzui N, Nishigaki K, Mikami A, Ogura S, Mintoguchi S.: Phenotype and physiological significance of the endocardial smooth muscle cells in human failing hearts. *Circulation. Heart failure* 8: 149-155, 2015.

4. 4. 宮崎 龍彦:【血管炎】血管炎症候群の疾患感受性. *日本腎臓学会誌* 56: 124-130, 2014.

2. 学会発表

1. Miyazaki T, Kobayashi K, Suzui N, Saigo C, Seishima M, Nose M. A novel model for lupus erythematosus derived from (MRL/lpr x C3H/lpr) recombinant-inbred mouse strain. The 11th German-Japan Society of Dermatology. 11-14 Jun., 2014, Heidelberg.

2. 宮崎 龍彦, 坂本 明優, 小林 一博, 酒々井 夏子, 斎郷 智恵美, 能勢 真人: 組換え近交系膠原病モデルマウスを用いた糸球体腎炎の責任遺伝因子の解析. 第103回日本病理学会総会, 2014年4月27-29日、広島, *日本病理学会会誌* 103: 232, 2014.

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

【国際協力分科会】

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業：難治性血管炎に関する調査研究）
分担 平成 26 年度終了報告書

国際協力分科会活動報告

分科会長	藤元 昭一	宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座 教授
研究分担者	猪原 登志子	京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター 早期臨床試験部 助教
	小林 茂人	順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科学 教授
	濱野 慶朋	東京都健康長寿医療センター腎臓内科 腎臓内科部長
	古田 俊介	千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科 特任助教
研究協力者	内田 俊也	帝京大学医学部内科 教授
	河野 肇	帝京大学医学部内科学講座リウマチ・膠原病グループ 准教授
	佐藤 祐二	宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授
	塚本 達雄	京都大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授
	中島 裕史	千葉大学大学院医学研究院アレルギー・臨床免疫学 教授
	原淵 保明	旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室 教授
	武曾 恵理	公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院 腎泌尿器センター・腎臓内科 主任部長
	湯村 和子	国際医療福祉大学病院予防医学センター・腎臓内科 教授

研究要旨：国際研究協力分科会が中心となり、医療の標準化をめざした診療ガイドラインの作成とその根拠となるエビデンス構築に貢献することを目的に、以下の3つの国際共同試験プロジェクトを進めている。DCVAS（欧州リウマチ学会/米国リウマチ学会主導による原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための研究）では国際的な症例登録が継続されており、わが国からも19施設が参画して追加の症例を登録中である。GPA（多発血管炎性肉芽腫症）日英比較研究は、我が国から14施設が参加して疾患重症度や予後などを比較する後ろ向き観察研究である。症例データの収集が終了し、臨床徴候、生命予後、腎予後、再発等について、日本人82例とイギリス人128例を対象に解析が始まった。RITAZAREM（再発性ANCA関連血管炎の寛解維持療法におけるリツキシマブとアザチオプリンを比較する国際ランダム化比較試験）には我が国から7施設が参加し、本年度は各種の手続きが終了し、被験者募集可能状態になった。

A. 研究目的

血管炎に関する日本と海外の研究の状況・成果をお互いに共有しつつ、国際共同研究に参加

し、日本と欧米の血管炎の異同を知ることによって、血管炎の原因、疫学、臨床症状、新しい治療法などに関して内外の理解を深める。そし

て、医療の標準化をめざした診療ガイドラインの作成とその根拠となるエビデンス構築に貢献することが目的である。

B. 研究方法

1) DCVAS; 国際会議へ出席し、討議に参加する。日本での検討事項は当研究班に報告し、論議事項は当研究班にて決定される。申請書類の作成、臨床記録票の作成、登録症例の暗号化、国際事務局への症例登録は当分科会が行う。倫理的妥当性は代表者が所属する各施設の倫理委員会に諮る。

2) GPA 日英比較研究; 日本の参加施設募集を研究班全体に諮り、運営委員会を設けて症例収集に向けて検討する。申請書類および臨床記録票の作成は英国側と共同して行い、登録症例の暗号化、症例登録は当分科会が行う。倫理的妥当性は代表者が所属する各施設の倫理委員会に諮る。

3) RITAZAREM; 諸外国で開始された国際共同臨床試験へ日本が参画するにあたり、共通の臨床試験プロトコルを基本的に変更することなく施行できるように日本国内での体制を整える。同時に、試験中央組織である欧州血管炎グループ (EUVAS)、米国血管炎臨床研究コンソーシアム (VCRC) および中央試験事務局との契約を締結するための条件を明らかにし、解決する。本研究は、介入を伴うランダム化比較臨床試験として UMIN-CTR に登録し、倫理的妥当性は代表者が所属する各施設の倫理委員会に諮る。

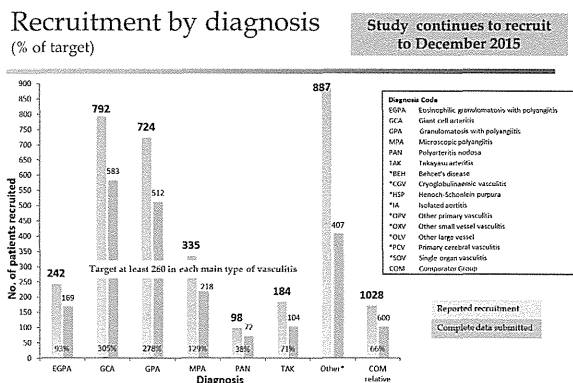
C. 研究結果

1) DCVAS; 当初 (2011 年度)、日本の 15 施設が参加し、登録が行われた (研究統括者当研究班 榎野班長)。しかし、目標症例数に達していないことより、EUVAS および VCRC から日本

からの再度登録を促す依頼があった。前回は DCVAS 登録規定が曖昧であったが、現時点では改善された。2012 年度に日本からも再登録を行うことが本研究班で承認され、現在は 19 施設が参加している。代表者が所属する各施設の倫理委員会で承認された後は、日本事務局 (国際研究協力分科会長 藤元昭一) に症例データを送って頂き、事務局において Web 登録する事で、研究は進行中である。

本年 9 月末の時点で世界 122 施設より 4,290 例の症例登録がなされている (DCVAS Web 上での日本からの登録確認例数は 19 施設からの 164 例)。目標は全体で 3500 例であるが、疾患によって、また、対照疾患 (コントロール) 症例の登録が少ない状況である。そのため、症例登録期間の延長が 2015 年 12 月までとなり、特に、日本から顕微鏡的多発血管炎、高安動脈炎、対照疾患症例などを登録することが必要であると考えられる。

登録症例の疾患別内訳 (2014 年 9 月現在)



2) GPA比較研究; わが国ではMPAに比べて頻度の少ないGPAに関して、MPAと同様に日英比較研究の提案が英国より有り、2013年に日本の参加施設募集を本研究班全体に諮り、中小型血管炎の臨床研究分科会と本分科会が共同で進めることとなった (主任研究者: 榎野博史班長、運営委員: 土橋浩章先生、本間栄先生、藤元昭一 (兼、事務局))。GPA あるいは GPA 疑い

で、2000年1月～2012年4月の間に、参加施設でフォローされた患者を対象として、日本で100～150症例のデータ収集を目標として開始された。代表者が所属する各施設の倫理委員会で承認された後は、事務局に症例データを送って頂き、解析は本分科会の古田俊介分担者（英国のGPA症例を収集済み）が中心となって進めることとなった。

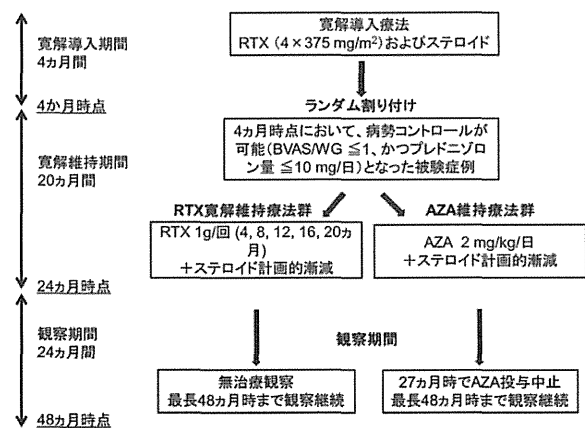
本年度当初に症例収集は終了した。14施設（膠原病内科 6、腎臓 3、腎・膠原病 2、膠原病・呼吸器 1、呼吸器 1、耳鼻科 1）から88症例が登録され、そのうち修正ACRの基準を満たす82症例を日本側症例として採用することになった。コントロールは同期間の英国Cambridge大学のコホート128症例とした。現在解析途中であるが、概略の結果は以下の通りである。日本のGPAは英国と比較して、1)高齢発症、2)PR3-ANCA陽性率が低い、3)発症時の血清クレアチニン値が低い、4)肺病変の合併割合が高い、ことが確認された。一方、5年生存率は英国が優れていたが、無再発生存率は日本の方が高いという結果が得られている。今後さらに解析を進め、論文化を目指す予定である。

3) **RITAZAREM**: 本試験は、リツキサン維持療法が再発AAV症例（過去にGPAもしくはMPAと診断されている症例）の予後改善につながるかどうかを検証する国際多施設共同臨床試験である（EUVASとVCRCによる共同研究、主任研究者は David Jayne と Peter Merkel、症例登録開始は2013年4月）。本試験への日本の参加協力を求められ、2013年5月に本分科会を中心に日本のRITAZAREM参画について検討を開始し、班長の承認を得て、試験組織を立ち上げた（RITAZAREM-JPグループ代表者 宮崎大学藤元）。2013年8月にRITAZAREM-JP キックオフミーティングを行い、国内7施設（宮崎大学、

岡山大学、杏林大学、千葉大学、帝京大学、北野病院、東京都健康長寿医療センター）による多施設共同試験として実施準備を開始した。2013年12月に、中央スポンサー、日本側スポンサー、日本側Lead Siteの三者間で共同研究契約（Collaboration Agreement）締結のための文書取り交わし、臨床研究保険加入契約、2014年2月にICH-GCP準拠での各種手順書の整備、国内予定全施設FWA登録の完了が確認された。2014年7月までに宮崎大学、北野病院、千葉大学、岡山大学、帝京大学での倫理委員会承認、各種手続きが完了し、当該5施設において試験施設登録が完了し、2014年6月23日より日本での被験者登録が開始された。

2014年11月現在、全世界で23施設（米9、英6、日本5、加2、豪1）が試験を開始し、これまでに全世界合計66名の被験者が登録されている。このうち45名が4ヶ月に達しランダム化された。なお、現時点では我が国からの登録症例は1症例のみであり、今後の症例登録が期待されている。2014年11月Pre-ACR VCRC/EUVAS会議にて登録期間/試験期間の延長が話し合われた。延長される場合、登録期間は2013年4月～2015年12月、試験期間は2013年4月～2018年12月となる予定である。

【RITAZAREM試験 研究デザイン】



D. 考案

ANCA関連血管炎の治療法に関して、世界でのエビデンス構築に日本が寄与すること(国際共同臨床試験への参画)は重要であるとの認識が本研究班全体でも確認され、協力体制が整った。諸外国とともに行なう国際共同臨床試験には、開始までにいくつものハードルがあり時間が要したが、本国際共同研究の欧米の主任研究者らの応援を受けながら山を一つ一つ乗り越え、我が国の参画が始まった。

今後も血管炎の原因、疫学、臨床症状、新しい治療法などに関して内外の理解を深め、医療の標準化をめざした診療ガイドラインの作成とその根拠となるエビデンス構築に貢献するように、本研究班および本分科会が一体となって活動を継続する必要がある。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) Furuta S, Chaudhry AN, Hamano Y, Fujimoto S, Nagafuchi H, Makino H, Matsuo S, Ozaki S, Endo T, Muso E, Ito C, Kusano E, Yamagata M, Ikeda K, Kashiwakuma D, Iwamoto I, Westman K, Jayne D: Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan. *J Rheumatol* 41:325-33, 2014

2) 藤元昭一、小林茂人、鈴木和男：血管炎の疫学と分類～国際比較研究・国際的動向～ 特集：血管炎. *日腎会誌* 56(2):80-86, 2014.

2. 学会発表

1) 藤元昭一、小林茂人、鈴木和男：ANCA関連血管炎の国際疫学. シンポジウム～ANCAと血管炎のアップデート～ 第58回日本リウマチ学会総会(東京) 2014年4月

2) 岩切太幹志、菊池正雄、山田和弘、佐藤祐二、北村和雄、藤元昭一：抗GBM抗体、

MPO-ANCA同時陽性の急速進行性糸球体腎炎で末期腎不全となり、維持透析中にANCA関連血管炎による肺出血を来した透析患者の2例.

第59回日本透析医学会学術集会・総会(神戸) 2014年6月

3) 藤元昭一：ANCA関連血管炎に対する血漿交換療法～国際共同臨床試験PEXIVASの動向も含めて～ワークショップ「血管炎診療におけるアフレルシス療法の位置付け」. 第35回日本アフレルシス学会学術大会(東京) 2014年9月

4) 猪原登志子、藤元昭一、鈴木和男、武曾恵理、遠藤知美、PEXIVAS-JPグループ：抗好中球細胞質抗体関連血管炎に対する血漿交換療法と国際共同臨床試験～シンポジウム「アフレルシス療法の新たな適用を目指した挑戦」～ 第35回日本アフレルシス学会学術大会(東京) 2014年9月

5) 山下靖宏、岩切太幹志、福田顕弘、中川秀人、岩坪修司、佐藤祐二、北村和雄、藤元昭一：肺多発腫瘤影の自然縮小と再出現を呈したMPO-ANCA単独陽性の多発血管炎性肉芽腫症(GPA)の一例. 第44回日本腎臓学会西部学術大会(神戸) 2014年10月

6) 高妻美由貴、岩切太幹志、山下靖宏、岩坪修司、佐藤祐二、藤元昭一：急速に腎機能が低下し肺炎として加療されPR3-ANCA陽性を呈した透析導入患者の1例. 第47回九州透析研究会総会(大分) 2014年11月

F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

血管炎の国際多施設共同試験 RITAZAREM 進捗

国際研究協力分科会 研究分担者

猪原登志子 京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 特定助教

研究要旨：ANCA 関連血管炎に対する治療エビデンス創出のためには、国際共同試験に同時参加し、日本も加えた世界基準のエビデンスを創出することが必要である。本研究班では、RITAZAREM（再発性 ANCA 関連血管炎の寛解維持療法におけるリツキシマブとアザチオプリンを比較する国際ランダム化比較試験）に参画し、本邦において試験実施を開始した。

A. 研究目的

ANCA 関連血管炎に対する治療エビデンス創出のためには、質の担保された国際共同試験に同時参加し、日本も加えた世界基準のエビデンスを創出することが必要である。試験結果が世界のガイドライン記載内容や、日本においては公知承認申請資料に応用できることを目指す。

B. 研究方法

1) 試験実施体制構築

欧州血管炎研究学会（European Vasculitis Study Society, EUVAS）と米国血管炎臨床研究コンソーシアム（Vasculitis Clinical Research Consortium- Rare Disease Clinical Research Network, National Institute of Health: VCRC）が中心となり実施している国際臨床試験に日本からも参画し、治療エビデンスを構築する。

これら国際試験は ICH-GCP（International Conferences of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals

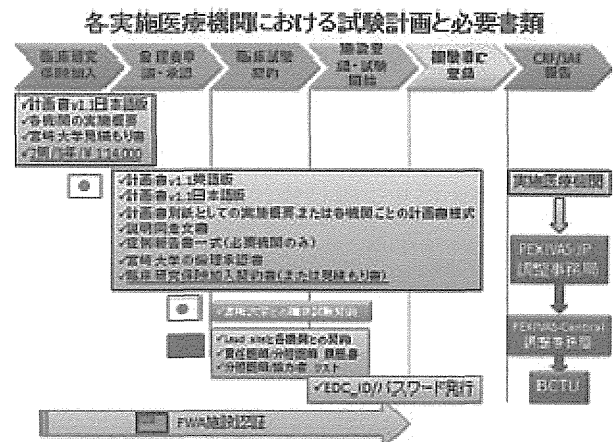
for Human Use-Good Clinical Practice Standards）に準拠した実施体制ならびに実施責任医師/分担医師の ICH-GCP 教育が必要であり、中央試験依頼者（スポンサー）と日本側スポンサー、日本側 Lead Site/Lead Investigator との契約を締結し、被験者を保護し適切に試験を実施することを確保する必要がある。このため、スポンサー業務を適切に実施する調整事務局の設立など、日本側試験実施体制の構築は不可欠である。

また、米国との共同研究においては、NIH 等の公的研究費を資金源とする研究に参加する場合、日本国内で研究を行う場合であっても米国の規制に則る必要があり、その一例として FWA（Federal Wide Assurance 米国連邦保証制度）の取得が必要となる。FWA は合衆国保険社会福祉省 United States Department of Health and Human Services : HHS）と、被験者保護局（Office for Human Research Protections: OHRP）が所轄している。RITAZAREM 試験は米国において NIH からの研究資金を得ており、このために共同研究において、日本における各実施医

療機関のFWA 施設登録が必要である。

一方日本国内での試験実施体制構築においては、ICH-GCP のみならず、厚生労働省・文部科学省「臨床研究に関する倫理指針」ならびに付随研究と関連する文部科学省「疫学研究に関する倫理指針」、文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」への準拠ならびにそれら国内指針と各国規制との整合性等が必要である。特に、海外プロトコル（試験実施計画書）では補償保険を設定していないが、RITAZAREM 試験においては、国内の民間臨床研究補償保険へ加入し、国内指針に準拠し適切に被験者保護に努めることとした。また、安全性情報報告において国際対応ならびに国内対応の両者に準拠できるよう体制整備を行った。

RITAZAREM 調整事務局においては、FWA 施設登録手順書の作成、FWA 登録支援、責任医師/分担医師への ICH-GCP 教育支援、試験実施計画書の日本語訳、SF-36 等の試験副次項目評価指標の日本語版ライセンス契約、臨床研究補償保険加入、日本における実施概要の作成、日本語版説明同意文書の作成、UMIN -CTR への臨床試験登録とその更新、施設登録・症例報告書作成・安全性情報報告等各種手順書作成ならびに各実施医療機関倫理申請支援・変更申請支援、中央スポンサーとの共同研究契約ならびに国内臨床試験契約書の締結、各実施医療機関の施設登録支援、症例報告書等作成支援、日本における試験調整事務局機能（海外対応、試験進捗管理、国内有害事象発生時の海外報告ならびに国内報告）、Investigators' Meeting 開催や参加と英文での議事録作成、中央スポンサー・調整事務局への定期報告、各種文書管理を支援している。



2) RITAZAREM 試験概要

試験名称

An international, open label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis, RITAZAREM 再発性 ANCA 関連血管炎 (AAV) の寛解維持療法におけるリツキシマブとアザチオプリンを比較する、オープンラベル、ランダム化国際共同試験 RITAZAREM 試験

臨床試験登録番号

NCT 01697267

EudraCT 2012-001102-14

UKCRN 14285

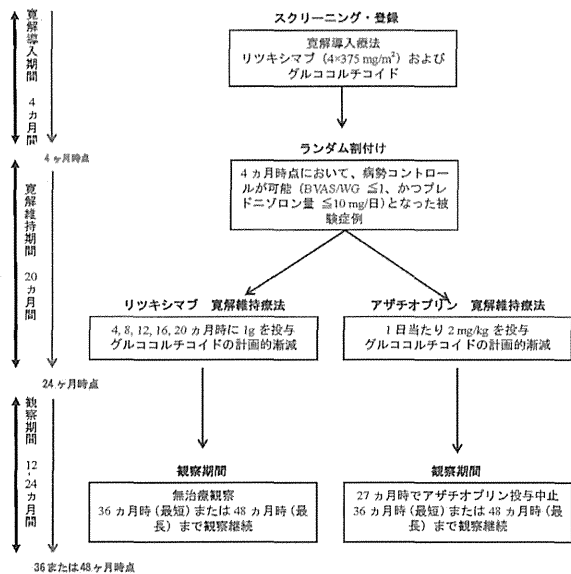
UMIN 000012409

背景と試験概要

欧米においては AAV の寛解導入療法におけるリツキシマブと寛解維持療法におけるアザチオプリンは確立された標準治療として認識されているが、リツキシマブの寛解維持療法におけるエビデンスは少ない。

RITAZAREM 試験は再発性 ANCA 関連血管炎の再発予防効果における、リツキシマブのアザチオプリンに対する優位性を確認することを目的とし、割付けから再発までの期間を評価する。試験は寛解導入期間、寛解維持期間、観

察期間の3つの期間から構成され、一被験者あたりの試験期間は最短で36ヵ月、最長48ヵ月である。全世界で目標登録数160症例について、リツキシマブ間欠投与による維持療法群、またはアザチオプリン維持療法群へ1:1の割合でランダム割付けする。



試験期間と目標症例数

登録期間 2013年4月～2015年3月 (2年間)
 試験期間 2013年4月～2018年3月 (5年間)
 目標症例数: 全世界多地域約60施設から、190例を登録する。(ランダム割付け症例が160例に達するまで被験者登録を継続することとし、登録総数は190症例程度と見込まれている)。
 日本での目標症例数: 国内7施設から7例～最大10例の登録を目標とする。

(倫理面への配慮)

国内対応として、本研究ならびに付随研究につき、厚生労働省・文部科学省「臨床研究に関する倫理指針」、文部科学省「疫学研究に関する倫理指針」、文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠し研究実施計画書日本語版を作

成し、各実施医療機関における倫理審査委員会の審議を経て研究機関の長の許可を経て臨床研究を開始した。被験者へのインフォームド・コンセントについては承認された説明文書を用いて文書同意を得た。試験実施計画書に基づく中央試験事務局(英 Cambridge RITAZAREM Trial Office)による中央モニタリングを実施している。

C. 研究結果

1) 平成26年度成果

2014年6月までに宮崎大学、北野病院、千葉大学、岡山大学での倫理委員会承認、各種手続きが完了し、当該4施設において試験施設登録が完了し、2014年6月23日より日本での被験者登録が開始された。2014年7月11日に帝京大学が、2014年11月28日に杏林大学と東京都健康長寿医療センターが施設登録を完了し、日本からの予定参加施設7施設全施設での被験者登録が可能となった。2014年11月11日、本邦から第一例目の被験者が千葉大学より登録された。2014年11月15日までの集計では全世界で23施設(米9, 英6, 日本5, 加2, 豪1)が試験を開始し、全世界合計66名の被験者が登録された。このうち45名が4ヶ月に達しランダム化された。2014年11月15日に実施されたPre-ACR VCRC/EUVAS会議にて登録期間/試験期間の延長が話し合われた。延長される場合、登録期間は2013年4月～2015年12月、試験期間は2013年4月～2018年12月となる予定である。変更された計画書が英国Central IRB承認後に本邦での計画書変更に基づき各実施医療機関での倫理委員会への変更申請を行う予定である。

2) 結論

日本からの信頼されるエビデンス創出のためには、質の担保された臨床試験の実施が必須で

ある。RITAZAREM 試験の実施には、実施医療機関の Federal Wide Assurance (FWA) 認証取得、実施責任医師/分担医師の ICH-GCP 教育等各国規制準拠への準備において問題点を解決する必要があった。ICH-GCP に準拠した国際標準での臨床試験を実施することで、日本のアカデミア主導臨床試験の質の向上も目指すことができる。このように実施する RITAZAREM 試験の結果は将来日本のガイドライン記載内容や、公知承認申請資料に応用できると期待される。RITAZAREM 試験参画がこの分野における今後の国際試験の本邦からの参画を促進する契機となると考えられ、その試験実施体制構築について今後も本研究班を通じ共有する。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1) 論文発表

1. Nakagawa T, Kumakawa K, Usami S, Hato N, Tabuchi K, Takahashi M, Fujiwara K, Sasaki A, Komune S, Sakamoto T, Hiraumi H, Yamamoto N, Tanaka S, Tada H, Yamamoto M, Yonezawa A, Ito-Ihara T, Ikeda T, Shimizu A, Tabata Y, Ito J. A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment. BMC Med. 2014;12:219.
2. 猪原登志子. 【臨床医のための血管炎の知識 up-to-date】 《血管炎 Overview》 血管炎の診断・評価に有用なバイオマーカー. Modern Physician. 2014;34(9): 1011-1017
3. 猪原登志子. 免疫抑制薬の臨床応用実践論 (第 50 回) ANCA 関連血管炎. 炎症と免疫 2014;22(3): 218-229

2) 学会発表

1. 猪原登志子、腎臓内科医としてのキャリアと人生設計 臨床研究/臨床試験の支援. 日本腎臓学会誌 2014;56(6): 682 (会議録)
2. 猪原登志子、藤元昭一、鈴木和男、武曾恵理、遠藤知美、古田俊介、槇野博史、PEXIVAS-JP グループ, RITAZAREM-JP グループ. 抗好中球細胞質抗体関連血管炎に対する国際多施設共同臨床試験(PEXIVAS と RITAZAREM). 第 20 回 MPO 研究会. 2014 年 11 月 8 日, 国際医療福祉大学熱海病院, 静岡.
3. 猪原登志子、藤元昭一、鈴木和男、武曾恵理、遠藤知美、PEXIVAS-JP グループ. 抗好中球細胞質抗体関連血管炎に対する血漿交換療法と国際共同臨床試験 PEXIVAS. 第 35 回日本アフェレンス学会 [シンポジウム SY1-4]. 2014 年 9 月 27 日, 東京.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業：難治性血管炎に関する調査研究）
分担研究 2014 年度終了報告書

アメリカリウマチ学会/ 欧州リウマチ学会による血管炎の分類・診断基準の
作成（**Diagnostic and Classification Criteria for Systemic Vasculitis:DC-VAS**）に
関する研究（国際研究協力分科会）

研究分担者	小林茂人	順天堂大学医学部附属 順天堂越谷病院内科 教授
	濱野慶朋	東京都健康長寿医療センター 腎臓内科 部長
	猪原登志子	京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 早期臨床試験部 特定助教
	古田俊介	千葉大学医学部附属病院 臨床試験部/膠原病内科学 助教
分科会長	藤元昭一	宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座 教授

研究要旨

2014 年 11 月 15 日（土曜日）に Pre-ACR(アメリカリウマチ学会) Vasculitis Clinical Research Investigators Meeting が、ボストンの W Hotel にて、Peter Merkel の主催で開催された。国際的な血管炎研究者の研究の内容の提示、進捗状況、研究協力の依頼、結果の発表など概要の紹介、学会での発表の紹介を行う会議になっていたことが大きな変化であった。会議内容は、1)ACR-EULAR の DCVAS、2)臨床治療研究(a.医師主導型、b.製薬会社による研究)、3)EUVAS 研究、4)VCRC 研究、5)症例登録状況(a.VCRC、b.UK & Ireland、c.Turkish Takayas's vasculitis registry、d.Brain Works Database、e.VCRC Vasculitis Pregnancy Registry)、6)OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) Vasculitis Working Group Activities、7)GCA Ultrasound Study(TABUL)、8) Multi-centered genetic studies などについて議論が行われた。DCVAS に関しては、4290 症例の登録が完了したが、2015 年 12 月まで登録期間を延長した。PAN、高安動脈炎、対象疾患の登録が不足している状況であることが指摘された。

研究協力者

湯村和子 国際医療福祉大学 腎臓内科 教授、
原淵保明 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外
科学 教授、中島裕史 千葉大大学院遺伝子制
御 教授、武曾恵理 田府興風会医学研究所附
属北野病院腎臓内科 部長、内田俊也 帝京大
学医学部内科 教授、河野肇 帝京大学医学部
附属病院腎臓内科 准教授、塚本達雄 京都大学
大学院医学研究科腎臓内科学、佐藤祐二

宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教
授

A. 研究目的

血管炎に関する海外の研究の状況・方向、研
究成果を伝えること。また、日本の研究の状
況・方向、研究成果を伝えること。さらに、国
際共同研究に参加し、日本と欧米の血管炎の異
同を知ることによって、血管炎の原因、疫学、

臨床症状、新しい治療法など内外の理解・協力を深めることが目的である。

B. 研究方法

国際会議への参加を依頼され、出席・討議に参加する。日本での検討事項は当研究班に報告・発表する。論議すべき事項は当研究班にて決定される。日本での倫理委員会は、従来、榎野博史 前主任研究者のもとで岡山大学の倫理委員会の承認を得て行なってきたように、今年度からは、有村義宏主任研究者のもとで、杏林大学の倫理委員会の承認を得て行う。当分科会及び研究参加施設での承認を得る。申請書類の作成、臨床記録票の作成、登録症例の暗号化は当分科会が行う。

C. 研究結果

Vasculitis Clinical Research

Investigator's meeting

米国の血管炎の研究グループ Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC: 主任研究者 Peter Merkel) を中心とした国際研究会であり、本年から”Pre-ACR Vasculitis Clinical Research Investigator's meeting”との新しい名称で、アメリカリウマチ学会(ACR)の開催前日の 2014 年 11 月 14 日 (土) ボストン W ホテルで開催された (表 1)。猪原登志子、武曾恵理、河野 肇、駒形嘉紀先生、鈴木和男先生、橋本博史先生と小林茂人が参加した。多くの発表のため数分以内で研究の提案、経過報告、ACR での発表の紹介、質疑応答が行われた。

3. DCVAS (ACR/EULAR endorsed study to Development Classification and Diagnostic criteria for primary systemic Vasculitits)

本国際研究の目的は、1)Develop and validate

new classification for systemic vasculitis for research purpose to improve approaches to treatment. 2)Development diagnostic criteria which can be used in daily clinical practice である。

2014 年 9 月上旬の時点で、世界 32 各国、4290 症例 (昨年 2872 例) の登録に至った。日本からは 19 施設、164 症例の登録があった。目標は 3500 症例であり、結節性動脈周囲炎、高安動脈炎および対照例の登録が不足している。このため、2015 年 12 月に登録終了が延期された。日本からの登録を促す依頼があった。特に、日本からの MPA の典型症例 (間質性肺炎と伴う)、GPA の限局型症例を登録する必要があると考えられる。

D. 考案

諸外国では、多くの臨床医によって血管炎の臨床研究が共同研究として組織され、血管炎の臨床・治療が着実に進歩してきた。EUVAS, VCRC, FVSG などの臨床研究に関して理解することが重要であると考えられる。

DCVAS の国際研究には、当研究班の 19 施設から参加し、また、PEXIVAS に関しても、一部の施設が参加することは血管炎の国際共同研究を推進していくうえで重要な意義であると考えられる。

特に、高安動脈炎、川崎病など日本に特有な、発見者の氏名を冠した血管炎があり、ANCA 関連血管炎も欧米と異なった頻度・臨床病態を呈していることが国際共同研究で明らかになった。このため、当研究班が DCVAS に参加することが重要である。

E. 結論

Vasculitis Clinical Research Investigator's meeting の会議に参加し、DCVAS の国際研究に当研究班の 19 施設が参加した。日