

本からの DCVAS の症例登録が重要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Terai C, Tsutsumi T, Sakurai T, Moriguchi M, Azuma T, Kaneko M, Kawagoe M, Hoshi K, Yoshida H, Matsui T, Nakajima K, Okuyama A, Nishi E, Amano K, Ota M, Mimura T, Chino K, Aoki K, Handa Y, Hirose T, Kida I, Kobayashi S, Suzuki K, Matsuzaki T, Kuga Y. The efficacy of mizoribine for the treatment of rheumatoid arthritis and its correlation with renal function. *Mod Rheumatol*. 2014 Nov;24(6):892-6.
2. Yumura W, Kobayashi S, Suka M, Hayashi T, Ito S, Nagafuchi H, Yamada H, Ozaki S; JMAAV Study Group. Assessment of the Birmingham vasculitis activity score in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: sub-analysis from a study by the Japanese Study Group for MPO-ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol*. 2014 Mar;24(2):304-9.
3. 公文 義雄, 野島 滋, 木俣 敬仁, 小林 茂人 日. 常臨床で経験した脊椎関節炎の骨盤部 MRI 病変. *日本脊椎関節炎学会誌* 2014; 6(1);83-87.
4. 谷口 義典, 井上 紘輔, 藤本 新平, 寺田 典生, 辛島 尚, 執印 太郎, 公文 義雄, 有井 薫, 吉永 泰彦, 小林 茂人. 膀胱癌患者における BCG 膀胱内注入療法後反応性関節炎の後ろ向き調査. *日本脊椎関節炎学会誌* 2014; 6(1):55-60.

### 総説

1. 藤元 昭一, 小林 茂人, 鈴木 和男. 【血管炎】血管炎の疫学と分類 国際比較研究・国際的動向. *日本腎臓学会誌* 2014;56(2);80-86.
2. 田村 直人, 多田 久里守, 高崎 芳成, 井上

久, 小林 茂人. 強直性脊椎炎の病態 炎症と骨新生について. *日本脊椎関節炎学会誌* 2014; 6 (1) :19-26.

3. 小林 茂人 全身性疾患と関連する耳鼻咽喉科疾患 ステロイド、免疫抑制剤の使い方. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 2014; 117(9):1233-1235.
4. 小林 茂人, 木田 一成, 板津 智子, 恩田 紀更, 河井 正晶. 【ガイドラインに照らして考える ふつうの血管炎】 (Part5)他科から皮膚血管炎はどうみられているのか(case 10) 膠原病内科からみた皮膚血管炎 身近で見つけよ!巨細胞性動脈炎(GCA)の下腿病変. *Visual Dermatology* 2014;13(7)799-801.
5. 小林 茂人, 木田 一成, 多田 久里守 【内科疾患 最新の治療 明日への指針】 (第6章)膠原病・免疫・アレルギー 反応性関節炎(Reiter症候群). *内科*2014; 113(6):1369-1370.
6. 小林 茂人, 多田 久里守, 木田 一成 【最新関節リウマチ学-寛解・治癒を目指した研究と最新治療-】 類縁疾患 反応性関節炎(Reiter(ライター)症候群). *日本臨床*2014; 72(3): 408-414.
7. 藤元 昭一, 小林 茂人, 鈴木 和男. 【血管炎】血管炎の疫学と分類 国際比較研究・国際的動向. *日本腎臓学会誌*2014; 56(2):80-86.

### 2. 学会発表

1. 藤元 昭一, 小林 茂人, 鈴木 和男. ANCA 関連血管炎のアップデート ANCA 関連血管炎の国際疫学. *日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集* 58回 2014; p219.
2. 多田 久里守, 田村 直人, 小林 茂人, 井上久, 高崎 芳成. その他の膠原病・アミロイドーシス 本邦における Adalimumab(ADA)あるいは Infliximab(IFX)投与した強直性脊椎炎(AS)患者の疾患活動性予測因子の解析を行った. *日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リ*

ウマチシンポジウムプログラム・抄録集 58 回 2014 P419.

3. 谷口 義典, 松本 竜季, 大出 佳寿, 島村 芳子, 緒方 巧二, 井上 紘輔, 堀野 太郎, 吉永 泰彦, 西山 進, 公文 義雄, 小林 茂人, 寺田 典生その他の膠原病・アミロイドーシス BCG 膀胱内注入療法後反応性関節炎の後ろ向き調査. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 58 回 2014;P418.

4. 平田 大介, 小林 茂人, 木田 一成, 金子 元英, 守田 貴浩, 高崎 芳成, 守田 浩一. 関節リウマチの治療 生物学的製剤(TNF 阻害薬以外) First biologics における Tocilizumab(TCZ)の QOL に対する効果と休薬の前向き試験(104 週) SAQRA study. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 58 回 2014;P321.

5. 箕輪 健太郎, 小笠原 倫大, 草生 真規雄, 名切 裕, 片桐 彰, 池田 圭吾, 森本 真司, 梁 広石, 木田 一成, 山路 健, 田村 直人, 山田 雅人, 小林 茂人, 関川 巖, 津田 裕士, 高崎 芳成関節リウマチの治療 生物学的製剤(TNF 阻害薬以外) 順天堂大学医学部附属病院関連 6 施設におけるトシリズマブ 225 例の長期データ. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 58 回 2014;P300.

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 |

Aims

DCVAS

- Develop and validate new classification criteria for systemic vasculitis for research purposes and to improve approaches to treatment
- Develop diagnostic criteria which can be used in daily clinical practice

図 1. DCVAS の目的

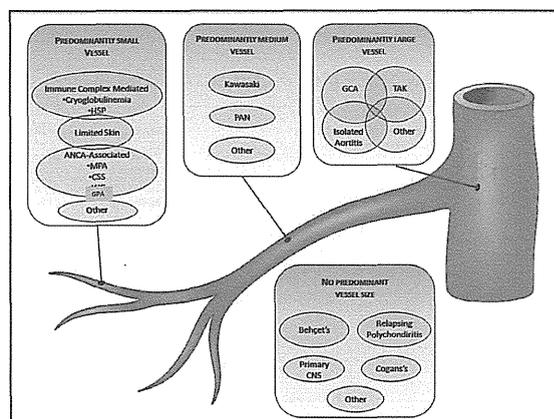


図 2. 血管炎の分類法 (案) (DCVAS による)

Overview

DCVAS

**Recruitment**  
Patients with a diagnosis of vasculitis (cases) or any presentation which mimics vasculitis (comparators). Either new patient or diagnosis within 2 years.

**Data**  
Clinical features, serology, pathology and radiology  
Baseline data at diagnosis - 6 month follow up

**Numbers**  
75-100 sites worldwide  
Estimated total cases = 2028  
Comparators for diagnostic criteria = 1560  
Estimated total patients = 3588

図 3. DCVAS 登録法、目標症例数など

図 6. 現在の登録症例と地域別登録症例数

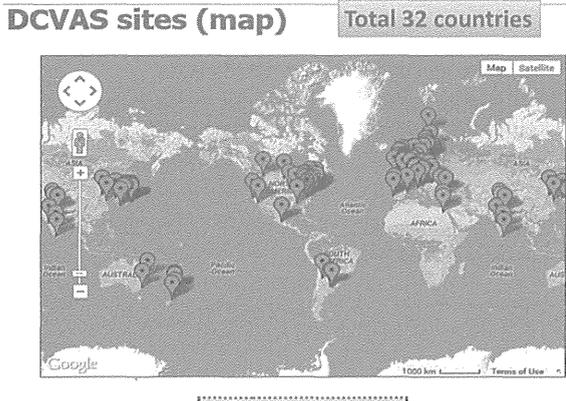


図 4. DCVAS 参加施設 (国と地域)

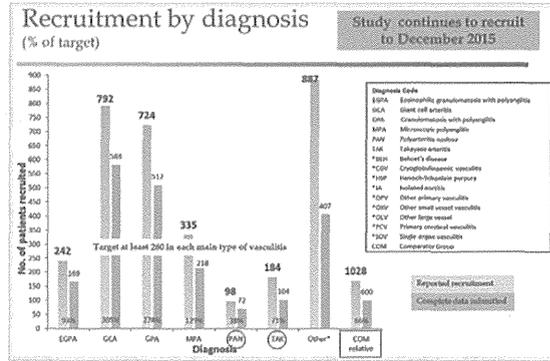


図 7. 疾患別登録数の現状 : PAN, TAK および対象症例の登録が必要である。

DCVAS Sites (total 32 countries)

- Argentina
- Australia
- Austria
- Belgium
- Canada
- China
- Czech Republic
- Denmark
- Egypt
- Finland
- Germany
- Hungary
- India
- Ireland
- Italy
- Japan (24施設)
  - Ashikawa Medical University Hospital
  - Chiba University Hospital
  - Hokkaido University Hospital
  - KUHW Hospital
  - Jichi Medical University Hospital
  - Juntendo University Hospital Main
  - Kagawa University Hospital
  - Kameda Medical Centre, Kamagaya City
  - Kanazawa University Hospital
  - Kelco University Hospital
  - Ritani Hospital
  - Kyorin University Hospital
  - Miyazaki University Hospital
  - Okayama University Hospital
  - Saitama Medical University
  - Shimane University Hospital
  - St. Marianna University Hospital Dermatology
  - St. Marianna University Hospital Internal Medicine
  - Teikyo University Hospital
  - Toho University Hospital
  - Tokyo Medical and Dental University Hospital
  - Tokyo Metropolitan University Hospital
  - Tsukuba University Hospital
  - University Tokyo Hospital
- Korea, (south)
- Mexico
- Netherlands
- New Zealand
- Norway
- Poland
- Portugal
- Russian Federation
- Slovenia
- Spain
- Sri Lanka
- Sweden
- Switzerland
- Turkey
- United Kingdom
- United States

図 5. 世界 32 カ国と日本からの参加施設

DCVAS 2014 Sept

PARTICIPANT ENROLMENT as of September 2014			
	Total sites	Total patients recruited	% patients recruited
Europe	61	2710	63%
North America	23	870	20%
Rest of world	38	710	17%
<b>TOTAL</b>	<b>122</b>	<b>4290</b>	

Detailed list of recruitment per site ->

---

VASCULITIS CLINICAL RESEARCH INVESTIGATORS MEETING

Saturday November 15, 2014: 12:00 PM – 5:00 PM  
Boston, MA, USA

---

CHAIR: PETER A. MERKEL

WELCOME AND INTRODUCTIONS

- 25 mins 1) ACR-EULAR Diagnosis and Classification Study (DCVAS).....R. Luqmani, P. Merkel  
a) Current status and protocol updates .....P. Grayson, C. Ponte  
b) Ancillary research projects/proposals.....J. Sznajd  
c) Update on the PedVas study.....D. Cabral
- 2) Current therapeutic clinical trials updates:  
a) Consortium-driven, multi-centered clinical trials (investigator-initiated)
- 20 mins i) Update on current trials of the FVSG .....L. Mouthon, B. Terrier, X. Puechal  
5 mins ii) VCRC trial of abatacept for LVV (AGATA) .....C. Langford  
10 mins iii) VCRC trial of prednisone in GPA (TAPIR).....P. Merkel  
(1) Proposed trial of prednisone in TAK (TAPIR-TAK).....H. Direskeneli  
iv) VCRC-EUVAS collaborative trials:  
10 mins (1) Plasma exchange in AAV (PEXIVAS).....P. Merkel  
10 mins (2) Rituximab for maintenance in AAV (RITAZAREM).....R. Smith  
10 mins (3) Abatacept for GPA (ABROGATE).....C. Langford
- b) Industry-sponsored, multi-centered clinical trials:  
10 mins i) Tocilizumab for giant cell arteritis (GiACTA) .....J. Stone  
10 mins ii) Mepolizumab for EGPA (MIRRA) .....U. Specks  
10 mins iii) Belimumab for ANCA-associated vasculitis (BREVAS).....D. Roth  
10 mins iv) Apremilast for Behçet's syndrome .....G. Hatemi  
10 mins v) CCX 168 (C5A inhibitor) for AAV .....P. Bekker
- 15 mins c) Group discussion of current status/opportunities for trials in vasculitis
- 5 mins 3) Update on other EUVAS activities .....A. Mahr  
5 mins 4) Update on other VCRC activities .....P. Merkel
- 15 mins **COFFEE/TEA BREAK**
- 5) Registries  
5 mins a) The VCRC Patient Contact Registry and  
5 mins The Vasculitis Patient-Powered Research Network.....P. Merkel, A. Sreih  
5 mins b) UK and Ireland Vasculitis Registry (UKIVAS).....R. Luqmani, J. Sznajd  
5 mins c) Turkish Takayasu's Arteritis Registry.....H. Direskeneli  
5 mins d) BrainWorks Database.....S. Bensler  
5 mins e) The VCRC Vasculitis Pregnancy Registry.....M. Clowse
- 15 mins 6) OMERACT Vasculitis Working Group Activities .....H. Direskeneli, G. Hatemi, P. Merkel
- 10 mins 7) GCA Ultrasound Study (TABUL) .....R. Luqmani, S. Singh  
15 mins 8) Multi-centered genetic studies ..... H. Direskeneli, A. Mahr, A. Morgan, P. Merkel  
a) Current studies in AAV, GCA, TAK  
b) General discussion
- 15 mins 9) General discussion and proposals/ideas for new studies

CLOSE



表 1. Vasculitis Clinical Research Investigator's meeting の agenda

## GPA 日英比較試験

研究分担者 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

### 研究要旨

分担研究：ヨーロッパと日本の多発血管炎性肉芽腫症（GPA）の症状・予後の比較検討  
ANCA 関連血管炎は遺伝的背景と環境因子が絡み合って発症する疾患と考えられており、臨床像に地域差が存在する。本分担研究では GPA の日欧比較を行っている。対象は 2000 年～2012 年の間に GPA と診断された症例で、修正 ACR の基準を満たすものとした。ANCA や年齢、性別など baseline のデータ、臓器病変の分布、生命予後、腎予後、再発について、日本人 82 例とイギリス人 128 例を後ろ向きに比較検討した。現在、症例データの収集およびデータベースの作成が完了し、解析を進めている。

### A. 研究目的

ANCA 関連血管炎は遺伝的背景と環境因子が絡み合って発症する疾患と考えられている。異なる遺伝的背景と環境を持った地域同士の比較で、ANCA 関連血管炎の罹患率が異なることは既にわかっているが、その臨床症状、予後等に差異があるかどうかは不明である。一方、希少疾患である ANCA 関連血管炎の臨床試験データは欧米に集中しており、我が国の診療ガイドラインにその情報を取り込むためには、その前提として両地域間の臨床像の差異を把握しておくことが必要である。そのために必要な情報を収集することが、本分担研究の目的である。また、本分担研究は European Vasculitis Society との共同研究であり、前回の難治性血管炎に関する調査研究班からの継続研究でもある。

### B. 研究方法

多施設共同、国際共同の後ろ向き観察研究である。今回の研究の対象は ANCA 関連血管炎のうちの GPA で、2000 年 1 月～2012 年 4 月の間に診断された症例とした。GPA の診断は修正 ACR 基準に合致するものとした（上気道病変、下気道病変、腎病変、生検、PR3-ANCA の 5 項目のうち 2 項目陽性）。日本のデータは「難治性血管炎に関する調査研究班」内の協力施設 16 施設、英国のデータは Cambridge 大学から収集した。評価項目は診断時の患者背景、臓器病変、臨床検査値、治療内容、生命予後・腎予後・再発に関するアウトカムとした。連続変数については U 検定で比較し、名義変数に関してはカイ 2 乗検定で比較した。Time to event analysis については

Kaplan-Meier curve を用いて解析し、Log Rank 検定で比較した。

(倫理面への配慮) 参加施設は倫理審査委員会の審査を受けており、臨床研究に関する倫理指針を遵守している。

### C. 研究結果

日本人 82 例とイギリス人 128 例からなる解析用データベースを作成した。Preliminary な解析では、英国と比較して日本の GPA はより高齢発症で、PR3-ANCA 陽性率が低く、発症時の Cre が低く、肺病変の合併割合が高かった。治療に関しては、ステロイドの初期量に差はないものの減量の速度は日本のほうが遅いという結果であった。また、シクロフォスファミドの使用頻度は変わらないものの、日本は積算量が少なかった。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ほうが高かった。

### D. 健康危機情報

該当なし

### E. 研究発表

継続中の研究のため未発表

### F. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 【横断協力分科会】

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班横断協力分科会分担研究平成 26 年度終了報告書

横断協力分科会活動報告

分科会長	高崎芳成	順天堂大学医学部 膠原病内科	教授
研究分担者	要 伸也	杏林大学第一内科 腎臓・リウマチ膠原病内科	教授
	川上民裕	聖マリアンナ医科大学 皮膚科	准教授
	杉山 斉	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科慢性腎臓病対策 腎不全治療学	教授
	竹内 勤	慶應義塾大学リウマチ内科学	教授
	土屋尚之	筑波大学医学医療系分子遺伝疫学	教授
	中岡 良和	大阪大学大学院 医学系研究科循環器内科学	助教(学内講師)
	藤井隆夫	京都大学大学院医学研究科 リウマチ性疾患制御学講座	特定教授
	本間 栄	東邦大学 医療センター大森病院 呼吸器内科	教授
研究協力者	野澤和久	順天堂大学医学部 膠原病内科	准教授

**研究要旨**

横断協力分科会は、本研究班の各分科会で検討されたガイドラインの関連機関における評価および意見を統合し、エビデンスレベルが高く、わかりやすい、整合性のある診療ガイドラインの策定をバックアップする事を目的とする。そのために、各分科会で検討されたガイドラインを定期的に評価しながら、血管炎診療に関連する学会（日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本呼吸器学会、日本皮膚科学会、etc）ならびに厚労省進行性腎障害研究班など他の研究班の専門機関に諮問し、その意見を統合して各分科会に報告する業務を実践する。さらに上述の関連学会と協力しながら、策定されたガイドラインを一般医ならびに国民に広く普及させることを目的に、広報活動を行う。また、この活動の一環として新診療ガイドラインの普及を目指した各関連学会の年次総会内における特別講演もしくはシンポジウムの企画や講演会の開催を要請することも行う。また、難治性血管炎に関する調査研究班のホームページを作成し、研究班の活動およびそこで策定されたガイドラインを一般医ならびに国民に広く普及させることも行う。本年度はこの目的を達成するために、難病法（難病の患者に対する医療等に関する法律）に基づく新規認定疾患の診断基準、患者個人調査票および重症度基準の策定につき、関連学会との連携を取り持った。また、日本耳鼻科学会にも関連学会としての新たな参加を要請した。さらに、新事業として当調査研究班より作成されたガイドラインの使用状況や評価に関するアンケート調査も施行すること、ホームページにおける患者向けの疾患説明ページの作成を各関連部会のご助力を得て行う事を決定した。また、日本リウマチ学会の次々回の総会において、このテーマにて共同シンポジウムの開催が具体化し、他の関連学会においても同様なシンポジウムの開催を働きかける事も本分科会で決定した。

**A.研究目的**

横断協力分科会は、本研究班の各分科会で検討されたガイドラインの関連機関におけ

る評価および意見を統合し、エビデンスレベルが高く、わかりやすい、整合性のある診療ガイドラインの策定をバックアップする事、

およびそれを一般医ならびに国民に正しく普及させる事を目的とする。

## B. 研究方法

1. 各関連学会に血管炎症候群診療ガイドライン検討委員会の設立もしくは担当委員の任命要請を行う。

2. 学会から還元された意見を取りまとめ各関連分会に報告。

3. 新診療ガイドラインの普及を目指した年次総会内の特別講演もしくはシンポジウムの企画や講演会の開催を要請する。

4. 難治性血管炎に関する調査研究班のホームページを作成し、研究班の活動およびそこで策定されたガイドラインを一般医、ならびに国民に広く普及させる。

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。

## C. 研究結果

### 1. 調査票の改訂

これまで当研究班は患者個人調査票の改訂に取り組んできたが、厚生労働省の依頼により、「今後の難病対策のあり方に関する研究」班事務局の科学院より策定された新患者調査票について日本リウマチ学会と共同でその改訂作業を実施した。

### 2. 新個人調査票, 診断および重症度基準の策定

難病法（難病の患者に対する医療等に関する法律）に基づく新規認定疾患の診断基準、患者個人調査票および重症度基準の策定、巨細胞性動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、および原発性抗リン脂質抗体症候群などの新規認定疾患の診断基準、患者個人調査票および重症度基準の策定につき学会と協力し取り組んだ。さらに、既存の認定疾患に対

する重症度基準も学会と協力して策定した。

### 3. 関連学会への協力要請

多発血管炎性肉芽腫症は、上気道症状として鼻粘膜に病変が出る場合も多く、日本耳鼻科学会も関連学会への参加を要請し、これが承認された。また、他の各関連学会に当調査研究班で作成するガイドラインをスムーズに運用してもらうために、各関連学会に委員の任命を働きかけていくことが確認された。

### 4. ホームページの作成

他の各分科会からのガイドライン作成が完了するまでの当面の作業として、本分科会にて、インターネットによる情報発信への対応として当調査研究班のホームページの作成を進める方針が決定した。その一環としてホームページにおける患者向けの疾患説明ページの作成を各関連部会の助力を得て行うことが承認された。

### 5. 治療ガイドラインのアンケート調査

以前に当調査研究班より作成されたガイドラインの使用状況や評価に関するアンケート調査を施行していくことが決定された。

### 6. 関連学会との共同シンポジウム

広報活動のひとつとして次々回の日本リウマチ学会総会において、このテーマにて共同シンポジウムが開催することが了承された。同様に他の関連学会においても同様なシンポジウムを開催して頂くように働きかけて行く事も本分科会で決定した。

## D. 結論

上述の活動により、本研究班の各分科会で検討されたガイドラインのエビデンスレベルを

高め、わかりやすい、整合性のある診療ガイドラインの策定を可能にすると考えられる。

さらに上述の関連学会による共同シンポジウムの開催は、専門医ならびに一般医に対し、策定されたガイドラインの普及と理解を

### 別紙 3

もたらす事が大いに期待される。

また、難治性血管炎に関する調査研究班のホームページにて患者向けの疾患説明ページの作成を通して患者およびその家族、さらに一般国民に一連の疾患の正しい理解を導くことで、より良い医療の展開が期待できると信じている。

## 血管炎症候群ガイドライン作成・普及および診療成績向上に関する検討

横断的協力分科会

研究分担者 竹内 勤 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授

**研究要旨** 本分担研究では、臨床面からの観点を重視し、各種血管炎のガイドライン作成・普及に有用な調査研究ならびに診療成績向上に関する各種検討を行い、難治性血管炎診療に還元することを目的とし研究を行った。本年度は、1) 原発性血管炎症例集積、特に高安動脈炎に関する調査研究、2) 血管炎症候群患者末梢血の網羅的遺伝子発現解析情報による病態分類に焦点をあて研究をすすめた。

### A 研究目的

血管炎の病態形成には、ANCA に代表される自己抗体、炎症性細胞とそれらに発現される接着分子や細胞障害顆粒が密接に関与している。しかし、関節リウマチの TNF- $\alpha$  に代表される病態形成の鍵を握る責任分子の同定には至っていない。

キメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブが IVCY に対して非劣性である事が ANCA 関連腎血管炎で 2010 年に初めて海外で証明されたものの、病態関連分子に関する情報は不明な点が多く、有効な分子標的治療法の開発は進んでいない。

本分担研究では、臨床面からの観点を重視し、各種血管炎のガイドライン作成・普及に有用な調査研究ならびに診療成績向上に関する各種検討を行い、難治性血管炎診療に還元することを目的とし以下について行った。

#### 1) 各種血管炎のガイドライン作成・普及に有用な調査研究

血管炎症候群は希少疾患であるため、症例集積研究に重点がおかれるべきであるが、十分な情報が集積されていない現状がある。そこで、H26 年度は分担者の施設における血管炎症候群の症例コホートを作成した。さらに、大型血管炎とくに高安動脈炎について詳細に検討をおこなった。

#### 2) 診療成績向上に関する各種検討

血管炎症候群患者末梢血の網羅的遺伝子発

現解析情報による病態分類を試みた。

#### 3) 難治性血管炎症例の集積

### B 研究方法

#### 1) 各種血管炎のガイドライン作成・普及に有用な調査研究

2008 年 4 月から 2013 年 12 月までの 5 年 9 ヶ月間に外来に通院もしくは入院加療のある患者を対象とし、カルテより後方視的に情報収集し解析を行った。

#### 2) 診療成績向上に関する各種検討

血管炎症候群患者末梢血の網羅的遺伝子発現解析情報による病態分類のため、血管炎症候群 23 例(男性 7、女性 16)、未治療関節リウマチ(RA)20 例(男性 4、女性 16)、健常人コントロール(HC)21 例(男性 5、女性 16)の 3 群合計 64 例を対象症例とし、これまでに DNA マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現データを取得した。このうち ANCA 関連血管炎患者(AAV)8 例および HC21 例に関して、パスウエー解析 (Gene Set Enrichment Analysis (GSEA)パスウエー解析) を行い検討した。さらに PCR アレイ法でも併せて検討を行った。

### C 研究結果

#### 1) 各種血管炎のガイドライン作成・普及に有用な調査研究

当科の原発性血管炎症例集積の結果を示す。(図1) 血管のサイズによる分類では、大型および小型血管炎が63例ずつと最も多かった。疾患単位別では、高安動脈炎(TAK)は52例で最多であり、さらに調査を行った。

#### 原発性血管炎と診断された患者数(CHCC2012)

原発性血管炎	136
大型血管炎	63
高安動脈炎(TAK)	52
巨細胞性動脈炎(GCA)	11
中型血管炎	10
結節性多発動脈炎(PAN)	10
小型血管炎	63
顕微鏡的多発血管炎(MPA)	29
多発血管炎性肉芽腫症(GPA)	16
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)	18

表1 原発性血管炎の患者数とCHCC2012による亜分類

TAK患者の平均年齢は34.6歳で女性は86.5%であった。治療は副腎皮質ステロイド(88.5%)、免疫抑制薬(25%)、生物学的製剤(13.5%)が使用されていた。診断から長期間にわたり観察された症例も含まれ、治療では長期ステロイド使用が認められた。

観察期間を層別化し、治療の変遷についてみると、最近では免疫抑制薬や生物学的製剤の併用が見られ、その結果としてステロイドの併用割合は低下していた。生物学的製剤の有効性は少数例ながら有効性が高く、継続投与されていた。有効症例についてはステロイドの減量への寄与も確認された。

以上より免疫抑制薬や生物学的製剤により積極的なステロイド減量ができる可能性が示唆されたが、より多い症例の蓄積や治験での評価が待たれる。

#### 2) 診療成績向上に関する各種検討

血管炎症候群患者末梢血の網羅的遺伝子発現解析情報による病態分類のため、AAV8名、HC21名計29名で検討した。

AAVとHCで最も顕著な差のあるパスウエーとして、IL-6パスウエーが抽出された。そこで、リストに含まれるIL-6関連18遺伝子発現をAAVとHCで比較した。IL-6 receptor、Jak1、Jak2、

Tyk2、STAT3を含む遺伝子発現が有意に亢進していた。(図1)

ステロイドを含む治療例を含み、全血での解析という制約があるものの、網羅的に血管炎症候群(AAV)に特徴的な末梢血遺伝子発現のプロファイルの一端を明らかにできた。今後、網羅的遺伝子発現解析情報による病態分類を行い、診療へ還元する取り組みを行う。

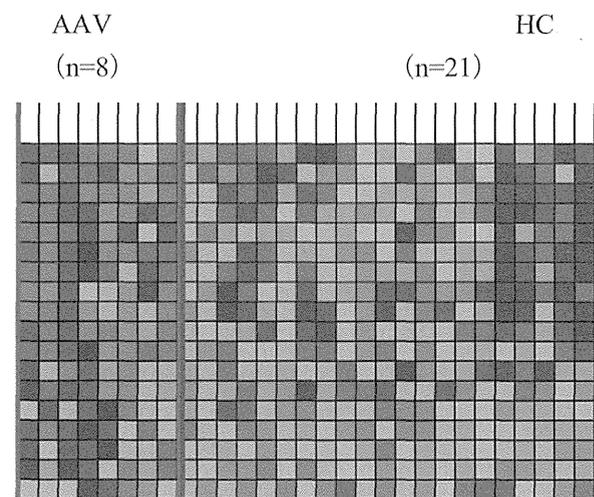


図1 ANCA関連血管炎患者および健常人のIL-6関連遺伝子発現

(横軸は29名、縦軸はIL-6関連18遺伝子を示す。赤は発現上昇、青は発現低下を示す。)

#### 3) 難治性血管炎症例の集積

本研究班で行っているRemit-JAV RPGN(2例登録)、大型血管炎前向き観察研究(5例登録)に症例登録を行った。

#### D. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Kurasawa T, Suzuki K, Takeuchi T. Latest international comparison of clinical features in Takayasu arteritis: results from a single center primary vasculitis cohort study in Japan: Ann Rheum Dis 2014;73(Suppl2): 1003-1004

2) Yoshimoto K, Kurasawa T, Suzuki K, Takeuchi T. Involvement of  $\alpha E\beta 7$  (CD103) in the pathogenesis of autoimmune diseases. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2014;37(3):171-5.

## 2. 学会発表

- 1) Kurasawa T. Suzuki K. Takeuchi T: Comprehensive analysis of primary vasculitis cohort study 16<sup>th</sup> Asia Pacific League of associations for Rheumatology (APLAR)congress, 2014 MAR 31, Cebu. Philippines
- 2) Suzuki K. Kurasawa T. Yoshimoto K. Takeuchi T: Peripheral blood gene expression profiling of systemic vasculitis 16<sup>th</sup> Asia Pacific League of associations for Rheumatology (APLAR)congress, 2014 MAR 31, Cebu. Philippines
- 3) Suzuki K. Kurasawa T. Yoshimoto K. Takeuchi T: Pathway Analysis of Peripheral Blood Transcripts of Systemic Vasculitis 第42回 日本臨床免疫学会 2014年9月、東京
- 4) 倉沢隆彦、太田裕一朗、鈴木勝也、竹内勤: 大型血管炎の症例集積から -高安動脈炎の課題と治療戦略-、第19回日本血管炎病理研究会、2014年10月4日、東京
- 5) 倉沢隆彦、太田裕一朗、鈴木勝也、竹内勤: 当院における巨細胞性動脈炎の治療成績 ～血管炎症例集積研究から～第25回日本リウマチ学会関東支部学術集会、2014年12月14日、横浜

## E. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## IV. 刊行物一覽

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamakawa N, Fujimoto M, Kawabata D, Terao C, Nishikori M, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Yoshifuji H, Ohmura K, Fujii T, Kitano T, Kondo T, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Saji H, Takaori-Kondo A, Matsuda F, Haga H, Mimori T.	A clinical, pathological, and genetic characterization of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders.	J Rheumatol	41 (2)	293-9	2014
Tanaka K, Terao C, Ohmura K, Takahashi M, Nakashima R, Imura Y, Yoshifuji H, Yukawa N, Usui T, Fujii T, Mimori T, Matsuda F.	Significant association between CYP3A5 polymorphism and blood concentration of tacrolimus in patients with connective tissue diseases.	J Hum Genet	59 (2)	107-9	2014
Terao C, Hashimoto M, Furu M, Nakabo S, Ohmura K, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Yoshifuji H, Matsuda F, Ito H, Fujii T, Mimori T.	Inverse association between air pressure and rheumatoid arthritis synovitis.	PLoS One	9 (1)	e85376	2014
Yokoyama T, Fujii T, Kondo-Ishikawa S, Yamakawa N, Nakano M, Yukawa N, Yoshifuji H, Ohmura K, Mimori T.	Association between anti-U1 ribonucleoprotein antibodies and inflammatory mediators in cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.	Lupus	23(7)	635-642	2014
Terao C, Yoshifuji H, Mimori T.	Recent advances in Takayasu arteritis.	Int J Rheum Dis	17 (3)	238-47	2014
Yamamoto N, Yamaguchi H, Ohmura K, Yokoyama T, Yoshifuji H, Yukawa N, Kawabata D, Fujii T, Morita S, Nagata S, Mimori T.	Serum milk fat globule epidermal growth factor 8 elevation may subdivide systemic lupus erythematosus into two pathophysiologically distinct subsets.	Lupus	23(4)	386-394	2014
Tsuji H, Yoshifuji H, Fujii T, Matsuo T, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Ohmura K, Sumiyoshi S, Mimori T.	Visceral disseminated varicella zoster virus infection after rituximab treatment for granulomatosis with polyangiitis.	Mod Rheumatol	27	1-7	2014
Nakajima T, Kawabata D, Nakabo S, Miyagawa-Hayashino A, Yukawa N, Yoshifuji H, Ohmura K, Fujii T, Mimori T.	Successful treatment with tocilizumab in a case of intralymphatic histiocytosis associated with rheumatoid arthritis.	Intern Med	53 (19)	2255-2258	2014
Shiheido H, Kitagori K, Sasaki C, Kobayashi S, Aoyama T, Urata K, Oku T, Hirayama Y, Yoshitomi H, Hikida M, Yoshifuji H, Mimori T, Watanabe T, Shimizu J.	Human T cells expressing BEND3 on their surface represent a novel subpopulation that preferentially produces IL-6 and IL-8.	Immun Inflamm Dis	2(1)	35-43	2014
吉藤 元.	【循環器における炎症性疾患—病態から診療へ—】 高安動脈炎.	Circulation	4 (4)	61-67	2014

吉藤 元.	【臨床医のための血管炎の知識 up-to-date】 《実地医家に役立つ血管炎の診療のポイント》 血管炎の診断に際し感度または特異度が高い所見.	Modern Physician	34 (9)	1052-1057	2014
寺尾 知可史, 吉藤 元, 三森 経世, 松田 文彦.	高安動脈炎疾患感受性HLAアレルおよびアミノ酸.	日本臨床免疫学会会誌	37 (3)	166-170	2014
Nakayama A et al.	Predictors of mortality after emergency or elective repair of abdominal aortic aneurysm in a Japanese population.	Heart Vessels	29	65-70	2014
Kobayashi N et al.	Porphyromonas gingivalis promotes neointimal formation after arterial injury through toll-like receptor 2 signaling.	Heart Vessels	29	542-549	2014
Takahashi T et al.	Clinical correlation of brachial artery flow-mediated dilation in patients with systemic sclerosis.	Mod Rheumatol	24	106-111	2014
Takeda Y et al.	Endovascular Aortic Repair Increases Vascular Stiffness and Alters Cardiac Structure and Function.	Circ J	78	322-328	2014
Hara H et al.	A rare case of anomalous origin of the left anterior descending artery from the pulmonary artery.	Int J Cardiol	172	e66-68	2014
Nakayama A et al.	Coronary atherosclerotic lesions in patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm.	Heart Vessels	in press		2014
Takata M et al.	Impairment of flow-mediated dilation correlates with aortic dilation in patients with Marfan syndrome.	Heart Vessels	29	478-485	2014
Suzuki JI et al.	Incidence of periodontitis in Japanese patients with cardiovascular diseases: a comparison between abdominal aortic aneurysm and arrhythmia.	Heart Vessels	in press		2014
Suzuki J et al.	Periodontitis in cardiovascular disease patients with or without Marfan syndrome--a possible role of Prevotella intermedia.	PLoS One	9	e95521	2014
Suzuki J	High incidence of periodontitis in Japanese patients with abdominal aortic aneurysm.	Int Heart J	55	268-270	2014

Arita Y, Nakaoka Y*, Matsunaga T, Kidoya H, Yamamizu K, Arima Y, Hashimoto-Kataoka T, Ikeoka K, Yasui T, Masaki T, Yamamoto K, Higuchi K, Park JS, Shirai M, Nishiyama K, Yamagishi H, Otsu K, Kurihara H, Minami T, Yamauchi-Takahara K, Koh GY, Mochizuki N, Takakura N, Sakata Y, Yamashita JK, Komuro I.	Myocardium-derived angiopoietin-1 is essential for coronary vein formation in the developing heart.	Nature Communications	5	4552	2014
Park DY, Lee J, Park I, Choi D, Lee S, Song S, Hwang Y, Hong KY, Nakaoka Y, Makinen T, Kim P, Alitalo K, Hong YK, Koh GY.	Lymphatic regulator PROX1 determines Schlemm's canal integrity and identity.	J Clin Invest.	124(9)	3960-3974	2014
中岡良和	高安動脈炎の標準的治療.	Modern Physician	34(9)	1034-1039	2014
中岡良和	Neuregulin-1/ErbBシグナルの心血管系における生理機能.	医学のあゆみ	350(3)	200-206	2014
Yumura W, Kobayashi S, Suka M, Hayashi T, Ito S, Nagafuchi H, Yamada H, Ozaki S.	Assessment of the Birmingham vasculitis activity score in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: sub-analysis from a study by the Japanese Study Group for MPO-ANCA-associated vasculitis.	Mod Rheumatol	24(2)	304-309	2014
Ito S, Ogishima H, Kondo Y, Sugihara M, Hayashi T, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, Sumida T.	Early diagnosis and treatment of steroid-induced diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases.	Mod Rheumatol	24(1)	52-59	2014
Kobayashi T, Okada M, Ito S, Kobayashi D, Ishida K, Kojima A, Narita I, Murasawa A, Yoshie H.	Assessment of interleukin-6 receptor inhibition therapy on periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis and chronic periodontitis.	J Periodontol	85(1)	57-67	2014
Yokoyama T, Kobayashi T, Ito S, Yamagata A, Ishida K, Okada M, Oofusa K, Murasawa A, Yoshie H.	Comparative analysis of serum proteins in relation to rheumatoid arthritis and chronic periodontitis.	J Periodontol	85(1)	103-112	2014
Oka S, Furukawa H, Kawasaki A, Shimada K, Sugii S, Hashimoto Komiya A, Fukui N, Ito S, Nakamura T, Saisho K, Katayama M, Tsunoda S, Sano H, Migita 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	9(6)	e99453	2014
Ito S, Megumi Unno M, Kobayashi D, Oh K, Otani H, Abe A, Ishikawa H, Akira Murasawa A, Narita I, Nakazono K.	Dose escalation of methotrexate in rheumatoid arthritis patients.	J New Rem & Clin.	63(8)	1302-1315	2014

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, Ohno S, Katayama M, Okamoto A, Kono H, 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	9(10)	1-10	2014
Oh K, Ito S, Unno M, Kobayashi D, Azuma C, Abe A, Otani H, Ishikawa H, Nakazono K, Narita I, Murasawa A.	Decrease in disease activity of rheumatoid arthritis during treatment with adalimumab depends on the dose of methotrexate.	Intern Med	in press		2014
Harigai M, Mochida S, Mimura T, Koike T, Miyasaka N.	A proposal of management of rheumatic disease patients with hepatitis B virus infection receiving immunosuppressive therapy.	Mod Rheumatol.	24(1)	1月7日	2014
Nishimura K, Omori M, Sato E, Katsumata Y, Gono T, Kawaguchi Y, Harigai M, Yamanaka H, Ishigooka J.	New-onset psychiatric disorders after corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus: an observational case-series study.	J Neurol.	261(11)	2150-2158	2014
Sakai R, Cho SK, Nanki T, Koike R, Watanabe K, Yamazaki H, Nagasawa H, Amano K, Tanaka Y, Sumida T, Ihata A, Yasuda S, Nakajima A, Sugihara T, Tamura N, Fujii T, Dobashi H, Miura Y, Miyasaka N, Harigai M; For the REAL study group.	The risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors decreased over time: a report from the registry of Japanese rheumatoid arthritis patients on biologics for long-term safety (REAL) database.	Rheumatol Int.	34(12)	1729-1736	2014
Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Dobashi H, Takasaki Y, Ito S, Yamada H, Wada T, Hirahashi J, Arimura Y, Makino H.	Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study.	Arthritis Res Ther.	16(2)	R101	2014
Kawasumi H, Gono T, Kawaguchi Y, Kaneko H, Katsumata Y, Hanaoka M, Kataoka S, Yamanaka H.	IL-6, IL-8, and IL-10 are associated with hyperferritinemia in rapidly progressive interstitial lung disease with polymyositis/dermatomyositis.	Biomed Res Int.	2014	815245	2014
Gono T, Kaneko H, Kawaguchi Y, Hanaoka M, Kataoka S, Kuwana M, Takagi K, Ichida H, Katsumata Y, Ota Y, Kawasumi H, Yamanaka H.	Cytokine profiles in polymyositis and dermatomyositis complicated by rapidly progressive or chronic interstitial lung disease.	Rheumatology (Oxford).	53(12)	21962-203	2014
Sada KE, Amano K, Uehara R, Yamamura M, Arimura Y, Nakamura Y, Makino H; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan.	A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan.	Mod Rheumatol.	24(4)	640-644	2014

Katsuyama T, Sada KE, Makino H.	Current Concept and Epidemiology of Systemic Vasculitides.	Allergol Int.	Online publication		2014
Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Arimura Y, Makino H; for the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.	Issues associated with the Ministry of Health, Labour and Welfare diagnostic criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Reclassification of patients in the prospective cohort study of Remission Induction Therapy in Japanese patients with ANCA-associated vasculitides according to the MHLW criteria.	Mod Rheumatol.	Online publication		2014
勝山恵理、佐田憲映	高齢者のリウマチ性疾患 顕微鏡的多発血管炎	リウマチ科	53(1)	1-5	2014
佐田憲映、槇野博史	【血管炎】わが国の血管炎の現状と今後の展望	日本腎臓学会誌	56(2)	65-69	2014
山村昌弘, 佐田憲映, 針谷正祥, 藤井隆夫, 石津明洋, 有村義宏, 槇野博史	免疫と内科疾患 その病態と治療最前線 抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎の病態と治療の最前線	日本内科学会雑誌	103(9)	2121-2129	2014
山村裕理子, 佐田憲映	【臨床医のための血管炎の知識 up-to-date】 《血管炎の診断・治療のポイント》 小型血管炎の標準治療	Modern Physician	34(9)	1040-1044	2014
Terai C, Tsutsumi T, Sakurai T, Moriguchi M, Azuma T, Kaneko M, Kawagoe M, Hoshi K, Yoshida H, Matsui T, Nakajima K, Okuyama A, Nishi E, Amano K, Ota M, Mimura T, Chino K, Aoki K, Handa Y, Hirose T, Kida I, Kobayashi S, Suzuki K, Matsuzaki T, Kuga Y.	The efficacy of mizoribine for the treatment of rheumatoid arthritis and its correlation with renal function.	Mod Rheumatol.	24(6)	892-896	2014
Yumura W, Kobayashi S, Suka M, Hayashi T, Ito S, Nagafuchi H, Yamada H, Ozaki S.	Assessment of the Birmingham vasculitis activity score in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: sub-analysis from a study by the Japanese Study Group for MPO-ANCA-associated vasculitis.	Mod Rheumatol.	24(6)	892-896	2014
公文義雄、野島滋、木俣敬仁、小林茂人	日常臨床で経験した脊椎関節炎の骨盤部MRI病変	日本脊椎関節炎学会誌	6(1)	83-87	2014
谷口義典、井上紘輔、藤本新平、寺田典生、辛島尚、執印太郎、公文義雄、有井薫、吉永泰彦、小林茂人	膀胱癌患者におけるBCG膀胱内注入療法後反応性関節炎の後ろ向き調査	日本脊椎関節炎学会誌	6(1)	55-60	2014

藤元 昭一, 小林 茂人, 鈴木 和男	【血管炎】血管炎の疫学と分類 国際比較研究・国際的動向	日本腎臓学会誌	56(2)	80-86	2014
田村 直人, 多田 久里守, 高崎 芳成, 井上 久, 小林 茂人	強直性脊椎炎の病態 炎症と骨新生について	日本脊椎関節炎学会誌	6(1)	19-26	2014
小林 茂人	全身性疾患と関連する耳鼻咽喉科疾患 ステロイド、免疫抑制剤の使い方.	日本耳鼻咽喉科学会会報	117(9)	1233-1235	2014
小林 茂人, 木田 一成, 板津 智子, 恩田 紀更, 河井 正晶	ガイドラインに照らして考える ふつうの血管炎】(Part5)他科から皮膚血管炎はどうみられているのか(case 10) 膠原病内科からみた皮膚血管炎 身近で見つけよ!巨細胞性動脈炎(GCA)の下腿病変	Visual Dermatology	3(7)	799-801	2014
小林 茂人, 木田 一成, 多田 久里守	【内科疾患 最新の治療 明日への指針】(第6章)膠原病・免疫・アレルギー 反応性関節炎(Reiter症候群).	内科	113(6)	1369-1370	2014
小林 茂人, 多田 久里守, 木田 一成	【最新関節リウマチ学-寛解・治癒を目指した研究と最新治療-】類縁疾患 反応性関節炎(Reiter(ライター)症候群).	日本臨床	72(3)	408-414	2014
藤元昭一、小林茂人、鈴木和男	特集：血管炎. 血管炎の疫学と分類～国際比較研究・国際的動向～	日腎会誌	56	80-86	2014
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 patients between Europe and Japan.	J Rheumatol	41	325-333	2014
菅野祐幸	関節リウマチにおける血管新生	日本臨床	72巻 増刊号3	277-279	2014
Imamoto T, Nakazawa D, Shida H, Suzuki A, Otsuka N, Tomaru U, Ishizu A.	Possible linkage between microscopic polyangiitis and thrombosis via neutrophil extracellular traps.	Clin Exp Rheumatol	32(1)	149-150	2014
Yamada Y, Tomaru U, Ishizu A, Kiuchi T, Kasahara M, Matsuno Y.	Expression of thymoproteasome subunit $\beta 5t$ in type AB thymoma.	J Clin Pathol	67(3)	276-278	2014
Hamano R, Baba T, Sasaki S, Tomaru U, Ishizu A, Kawano M, Yamagishi M, Mukaida N.	Ag and IL-2 immune complexes efficiently expand Ag-specific Treg cells that migrate in response to chemokines and reduce localized immune responses.	Eur J Immunol	44(4)	1005-1015	2014