

201510035A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

難治性血管炎に関する調査研究
平成27年度 総括・分担研究報告書

平成28年(2016年)3月

研究代表者

有 村 義 宏

目 次

I. 平成 27 年度 構成員名簿	1
II. 総括研究報告書	3
有村 義宏 (杏林大学第一内科 腎臓・リウマチ膠原病内科)	
III. 分担研究報告書	
【大型血管炎臨床分科会】	
1. 大型血管炎臨床分科会活動報告	32
磯部 光章 (東京医科歯科大学大学院 循環制御内科学)	
小室 一成 (東京大学医学部医学系研究科循環器内科学)	
赤澤 宏 (東京大学大学院医学系研究科循環器内科学)	
杉原 毅彦 (東京都健康長寿医療センター・膠原病・リウマチ科)	
種本 和雄 (川崎医科大学心臓血管外科)	
中岡 良和 (国立循環器病センター血管生理学部)	
長谷川 均 (愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学)	
山田 秀裕 (聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科)	
岡崎 貴裕 (聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科)	
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)	
井上 芳徳 (東京医科歯科大学食道・一般外科 (血管外科))	
内田 治仁 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 CKD・CVD 地域連携・心腎血管病態解析学講座)	
重松 邦広 (東京大学医学部血管外科)	
宮田 哲郎 (山王病院・山王メディカルセンター 血管病センター)	
渡部 芳子 (川崎医科大学生理学 1)	
2. 高安動脈炎および巨細胞性動脈炎に関する診療ガイドライン	34
小室 一成 (東京大学医学部医学系研究科循環器内科学)	
3. 新規発症の高安動脈炎患者にみられる臨床像の解析	38
種本 和雄 (川崎医科大学心臓血管外科学)	
4. 高安動脈炎の治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究	40
中岡 良和 (国立循環器病センター血管生理学部)	
5. 高安動脈炎と潰瘍性大腸炎の合併例の解析	46
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)	

【中・小型血管炎臨床分科会】

1. 中小型血管炎臨床分科会活動報告……………50

- 針谷 正祥 (東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター)
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)
伊藤 聡 (新潟県立リウマチセンターリウマチ科)
勝又 康弘 (東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター)
駒形 嘉紀 (杏林大学医学部第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科)
佐田 憲映 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学講座)
土橋 浩章 (香川大学医学部血液・免疫・呼吸器内科)
中山 健夫 (京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野)
堀田 哲也 (北海道大学大学院医学研究科内科学講座免疫・代謝内科学)
本間 栄 (東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 (大森))
和田 隆志 (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科血液情報統御学)
板橋美津世 (東京女子医科大学第四内科)
臼井 丈一 (筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学)
遠藤 知美 (公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科)
小川 法良 (浜松医科大学第三内科)
川上 純 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・展開医療科学講座)
川口 鎮司 (東京女子医科大学リウマチ膠原病内科)
川嶋 聡子 (杏林大学第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科)
神田 隆 (山口大学大学院医学系神経内科学)
岸部 幹 (旭川医科大学耳鼻科)
栗原 泰之 (聖路加国際病院放射線科)
黒崎 敦子 (公益財団法人結核予防会複十字病院・放射線診断科)
小松田 敦 (秋田大学医学部血液・腎臓・リウマチ内科)
高瀬 博 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科眼科学)
竹田 慎一 (黒部市民病院)
田中 良哉 (産業医科大学第一内科)
谷口 正実 (国立病院機構相模原病院アレルギー・呼吸器内科)
中野 正明 (新潟大学医学部 保健学科 臨床生体情報学)
中屋 来哉 (岩手県立中央病院腎臓内科)
長坂 憲治 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座)
難波 大夫 (名古屋市立大学大学院医学研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学)
南郷 栄秀 (公益社団法人地域医療振興協会東京北医療センター 総合診療科)
萩野 昇 (帝京大学ちば総合医療センター 血液・リウマチ内科)
林 太智 (筑波大学医学医療系内科膠原病・リウマチ・アレルギー)

- 原 章規 (金沢大学 医薬保健研究域医学系 未来医療研究人材養成拠点形成事業)
- 原渕 保明 (旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学)
- 坂東 政司 (自治医科大学呼吸器内科学)
- 坂野 章吾 (愛知医科大学腎臓リウマチ膠原病内科)
- 本間 則行 (新潟県立新発田病院内科)
- 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)
- 村川 洋子 (島根大学医学部内科学講座・内科学第三)
- 山村 昌弘 (岡山済生会総合病院内科)

【臨床病理分科会】

1. 臨床病理分科会活動報告 56
 - 石津 明洋 (北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野)
 - 川上 民裕 (聖マリアンナ医科大学皮膚科)
 - 菅野 祐幸 (信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学)
 - 高橋 啓 (東邦大学医療センター大橋病院病理診断科)
 - 土屋 尚之 (筑波大学医学医療系分子遺伝疫学)
 - 宮崎 龍彦 (岐阜大学医学部附属病院病理診断科)
 - 池田 栄二 (山口大学大学院医学系研究科病理形態学分野)
 - 岩月 啓氏 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野)
 - 小川 弥生 (NPO 法人北海道腎病理センター)
 - 鬼丸 満穂 (九州大学大学院医学研究院病理病態学講座)
 - 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)
 - 中沢 大悟 (北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野)
 - 平橋 淳一 (慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター)
 - 吉田 雅治 (東京医科大学八王子医療センター腎臓内科)
2. ANCA 関連血管炎性中耳炎の中耳貯留液中の MPO-DNA 複合体 58
 - 石津 明洋 (北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野)
3. 皮膚筋性動脈炎において浸潤するリンパ球サブセットの検討 62
 - 菅野 祐幸 (信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学)
4. 日本人集団における ANCA 関連血管炎の *HLA-class II* 遺伝子に関する研究 64
 - 土屋 尚之 (筑波大学医学医療系分子遺伝疫学)
5. 難治性血管炎の基礎・病理学的事項に関する研究 70
 - 宮崎 龍彦 (岐阜大学医学部附属病院病理診断科)

【国際協力分科会】

1. 国際協力分科会活動報告 74

藤元 昭一（宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座）
 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）
 小林 茂人（順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科学）
 濱野 慶朋（東京都健康長寿医療センター腎臓内科）
 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）
 内田 俊也（帝京大学医学部内科）
 川上 民裕（聖マリアンナ医科大学皮膚科）
 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）
 佐藤 祐二（宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部）
 塚本 達雄（京都大学大学院医学研究科腎臓内科学）
 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）
 原渕 保明（旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室）
 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）
 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）

2. 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 …… 79

小林 茂人（順天堂大学医学部附属 順天堂越谷病院内科）
 濱野 慶朋（東京都健康長寿医療センター 腎臓内科）
 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）
 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）
 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）

3. 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…………… 84
 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）

【横断協力分科会】

1. 横断協力分科会活動報告…………… 88

高崎 芳成（順天堂大学医学部 膠原病内科）
 要 伸也（杏林大学第一内科 腎臓・リウマチ膠原病内科）
 川上 民裕（聖マリアンナ医科大学 皮膚科）
 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）
 竹内 勤（慶應義塾大学リウマチ内科学）
 土屋 尚之（筑波大学医学医療系分子遺伝疫学）
 中岡 良和（国立循環器病センター血管生理部）
 原渕 保明（旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室）
 藤井 隆夫（和歌山県立医科大学附属病院リウマチ膠原病内科）

本間 栄（東邦大学 医療センター大森病院 呼吸器内科）

野澤 和久（順天堂大学医学部 膠原病内科）

IV. 刊行物一覧	93
-----------	----

V. プログラム・抄録

平成 27 年度 第 1 回班会議	141
-------------------	-----

平成 27 年度 第 2 回班会議	155
-------------------	-----

I. 平成 27 年度 構成員名簿

難治性血管炎に関する調査研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	有村 義宏	杏林大学医学部第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科	教授
研究分担者	磯部 光章	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科循環制御内科学	教授
	赤澤 宏	東京大学大学院医学系研究科循環器内科学	講師
	小室 一成	東京大学大学院医学系研究科循環器内科学	教授
	杉原 毅彦	東京都健康長寿医療センター・膠原病・リウマチ科	医長
	種本 和雄	川崎医科大学心臓血管外科	教授
	中岡 良和	国立循環器病研究センター血管生理学部	部長
	長谷川 均	愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学	准教授
	山田 秀裕	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科	病院教授
	岡崎 貴裕	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科	准教授（診療部長）
	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	院内講師
	針谷 正祥	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター リウマチ性疾患薬剤疫学研究	特任教授
	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	教授
	伊藤 聡	新潟県立リウマチセンターリウマチ科	副院長
	勝又 康弘	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター	講師
	駒形 嘉紀	杏林大学医学部第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科	准教授
	佐田 憲映	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学講座	准教授
	土橋 浩章	香川大学医学部血液・免疫・呼吸器内科	講師
	中山 健夫	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野	教授
	堀田 哲也	北海道大学病院内科II	講師
	本間 栄	東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野（大森）	教授
	和田 隆志	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科血液情報統御学	教授
	石津 明洋	北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学	教授
	川上 民裕	聖マリアンナ医科大学皮膚科	准教授
	菅野 祐幸	信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学教室	教授
	高橋 啓	東邦大学医療センター大橋病院病理診断科	教授
	土屋 尚之	筑波大学医学医療系分子遺伝疫学	教授
	宮崎 龍彦	岐阜大学医学部附属病院病理部	臨床教授
	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
	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	特任講師	
高崎 芳成	順天堂大学医学部膠原病内科学講座	教授	
要 伸也	杏林大学医学部第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科	教授	
杉山 齊	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	慶應義塾大学医学部リウマチ内科	教授	
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	
研究協力者	井上 芳徳	東京医科歯科大学総合外科学	准教授
	内田 治仁	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科CKD・CVD地域連携・心腎血管病態解析学講座	准教授
	遠藤 知美	公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科	副部長
	重松 邦広	東京大学医学部血管外科	講師
	宮田 哲郎	山王病院・山王メディカルセンター 血管病センター	血管病センター長
	渡部 芳子	川崎医科大学生理学1	特任講師
	板橋美津世	東京女子医科大学第四内科	講師

臼井 丈一	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学	准 教 授
小川 法良	浜松医科大学第三内科	講 師
川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・展開医療科学講座	教 授
川口 鎮司	東京女子医科大学リウマチ膠原病内科	教 授
川嶋 聡子	杏林大学第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科	任期制助教
神田 隆	山口大学大学院医学系研究科神経内科学	教 授
岸部 幹	旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	助 教 (学内講師)
栗原 泰之	聖路加国際病院放射線科	部 長
黒崎 敦子	公益財団法人結核予防会複十字病院・放射線診断科	部 長
小松田 敦	秋田大学医学部血液・腎臓・リウマチ内科	准 教 授
高瀬 博	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 眼科学	講 師
竹田 慎一	黒部市民病院	院 長
田中 良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座	教 授
谷口 正実	国立病院機構相模原病院臨床研究センター アレルギー科・呼吸器内科	センター長
富田 誠	東京医科歯科大学医学部附属病院臨床試験管理センター	准 教 授
中野 正明	新潟大学医学部 保健学科 臨床生体情報学	教 授
中屋 来哉	岩手県立中央病院腎臓内科	医 長
長坂 憲治	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座	准 教 授
難波 大夫	名古屋市立大学大学院医学研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学	病院准教授
南郷 栄秀	公益社団法人地域医療振興協会東京北医療センター 総合診療科	医 長
萩野 昇	帝京大学ちば総合医療センター 血液・リウマチ内科	講 師
林 太智	筑波大学医学医療系内科膠原病・リウマチ・アレルギー	准 教 授
原 章規	金沢大学 医薬保健研究域医学系 未来医療研究人材養成拠点形成事業	特任准教授
坂東 政司	自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門	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
本間 則行	新潟県立新発田病院内科	副 院 長
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
村川 洋子	島根大学医学部内科学講座・内科学第三	准 教 授
山村 昌弘	岡山済生会総合病院内科	特任副院長
池田 栄二	山口大学大学院医学系研究科病理形態学分野	教 授
岩月 啓氏	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野	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講座	助 教
黒川真奈絵	聖マリアンナ医科大学大学院疾患バイオマーカー・標的分子制御学	准 教 授
中沢 大悟	北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野 第二内科	助 教
平橋 淳一	慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター	講 師
吉田 雅治	東京医科大学八王子医療センター腎臓内科	教 授
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・アレルギー研究室	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
杉井 章二	東京都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科	部 長
塚本 達雄	京都大学医学部附属病院腎臓内科	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
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
野澤 和久	順天堂大学医学部膠原病内科学講座	准 教 授

Ⅱ. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
総括研究報告書

難治性血管炎に関する調査研究

研究代表者 有村 義宏
杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授

研究要旨

血管炎は全身の血管壁に炎症を起こす原因不明の難治性・稀少疾患である。本疾患は多臓器障害性で未だ有効な治療法が確立しておらず、治療により救命できても腎不全や末梢神経障害、再燃などにより長期に亘り生活面に支障をきたす。本疾患は稀少疾患であるため、予後改善には、厚生労働省により支援された牽引的研究体制に基づく、専門施設による全国的な調査・研究が不可欠である。本研究班では、関連する学会、研究班と協力しオールジャパン体制で研究を遂行してきた。昨年度からは、特に日本医療研究開発機構(AMED)「難治性血管炎診療のエビデンス構築のための戦略的研究班」および「ANCA 関連血管炎の新規治療薬開発を目指す戦略的シーズ探索と臨床的エビデンス構築研究班」と緊密に連携し共同研究を計画・遂行してきた。

平成 27 年度、本研究班では厚生労働省より依頼のあった難病法施行後の各対象血管炎 9 疾患の疾患概要・臨床個人調査票の改訂作業を行った。

大型血管炎臨床分科会では特に高安動脈炎、巨細胞性動脈炎に関して研究班の全国的組織を利用し、前向き、後ろ向き調査を開始した。両疾患を同時期に検討するこれらの臨床研究は、我が国で初めての試みであり臨床像、治療、予後を知る上に重要である。両大型血管炎のガイドライン作成に関してはガイドラインの統一性を図るため循環器学会との合同研究で診療ガイドライン作成中である。

中・小型血管炎臨床分科会では ANCA 関連血管炎に関して、「診療ガイドライン部分」と「概説部分」の 2 つのパートから構成される ANCA 関連血管炎診療ガイドライン(全面改訂版)を作成中である。「診療ガイドライン部分」は、当研究班が GRADE 法により作成し、概説部は、難治性腎疾患に関する調査研究班、びまん性肺疾患に関する調査研究班との合同研究で作成中である。また、当班でこれまで施行した全国調査に基づく ANCA 関連血管炎患者データベースを解析し、日本人患者の臨床的特徴を英文誌に報告した。また、大型血管炎臨床分科会、循環器学会と共同し、ANCA 関連血管炎および IgA 血管炎、抗 GBM 病などの小型血管炎に関してもガイドライン(概説中心)を作成中である。

臨床病理分科会では、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構築のための具体的依頼/回答フォームを作成し、試験運用を開始した。さらに「血管炎アトラス」改定作業を開始し、完成後に当班のホームページに掲載することを決定した。また、ガイドラインに反映させる血管炎病理組織学的所見などに関して Systematic review を行い、

Berden 分類の有用性および MPO-ANCA 陽性多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) が PR3-ANCA 陽性 GPA に比べ、高齢、女性、中耳炎、間質性肺炎が多く、鼻、副鼻腔病変が少ないという特徴を示唆し得た。遺伝的背景の検討では、ヨーロッパ集団で GPA の感受性アリルと報告されている *DPB1*04:01* が、日本人においても PR3-AAV との関連があることが明らかになった。

*DPB1*04:01* はヨーロッパ集団に多く日本人集団では低頻度であることより、本ハプロタイプが両集団における ANCA サブタイプ発症率の違いに関与している可能性が示唆された。

国際協力分科会では世界統一の原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のため我が国からの症例登録を行った。GPA の国際臨床研究 (英国と共同研究) では、日本の GPA は英国例と比べ、高齢発症、低い PR3-ANCA 陽性率、発症時の血清クレアチニン値の低値、高い肺病変合併率などが確認された。再発性 ANCA 血管炎に対するリツキシマブ治療の国際研究に関しては、国際事務局への施設登録が終了し我が国での症例登録を開始した。また、海外の学会、研究会で本班の研究成果を発表し、血管炎研究に於いて世界で最も権威の学会のひとつである国際血管炎・ANCA 学会の第 18 回大会東京開催決定 (2017 年 3 月 25 日～28 日: 東京大学 伊藤国際学術研究センター) に貢献した。本国際学会は、本研究班の研究成果を世界に発信すると共に、我が国の難治性血管炎の診療レベル向上のために絶好の機会であり、関連する各学会・研究班の後援を得て、本班全体として積極的に参加・支援する方針である。

横断協力分科会では、ANCA 関連血管炎に関する診療ガイドラインの評価・検討と普及に関して関連学会評議員へのアンケート調査を行い、本班で作成されたガイドラインの利用頻度の多いことが示された。また、免疫抑制薬やステロイド治療について診療科による意見の相違の存在が明らかになった。さらに、日本リウマチ学会など関連学会で本班との共同シンポジウムを企画・開催した。また、インターネット上に当班のホームページを開設した。 (<http://www.vas-mhlw.org>)。今後、医家向けおよび患者向けのページを作成・充実することで、患者およびその家族、一般国民に血管炎、および血管炎内の各疾患の正しい理解を導くことが可能となり、より良い医療の展開が期待される。

上記研究の成果は、我が国の難治性血管炎の診療の質、予後改善に寄与するとともに、患者の生活の質を向上させ、さらに医療費の削減にも貢献できるものと期待される。

研究分担者

有村義宏 (杏林大学医学部第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科 教授), 磯部光章 (東京医科歯科大学大学院循環制御内科学 内科学教授), 針谷正祥 (東京女子医科大学附属リウマチ痛風センター、リウマチ性疾患薬剤疫学研究 特任教授), 赤澤宏 (東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 講師), 小室一成 (東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授), 杉原毅彦 (東京都健康長寿医療

センター・膠原病・リウマチ科 医長), 種本和雄 (川崎医科大学心臓血管外科 教授), 中岡良和 (国立循環器病研究センター血管生理学部 部長), 長谷川均 (愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学 准教授), 山田秀裕 (聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 病院教授), 岡崎貴裕 (聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 准教授 (診療部長)), 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 院内

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), 伊藤聡(新潟県立リウマチセンターリウマチ科 副院長), 勝又康弘(東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 講師), 駒形嘉紀(杏林大学医学部第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科 准教授), 佐田憲映(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学講座 准教授), 土橋浩章(香川大学医学部血液・免疫・呼吸器内科 講師), 中山健夫(京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授), 堀田哲也(北海道大学大学院医学研究科内科学講座免疫・代謝内科学 講師), 本間栄(東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野(大森) 教授), 和田隆志(金沢大学大学院医薬保健学総合研究科血液情報統御学 教授), 石津明洋(北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学 教授), 川上民裕(聖マリアンナ医科大学皮膚科 准教授), 菅野祐幸(信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学教室 教授), 高橋啓(東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 教授), 土屋尚之(筑波大学医学医療系分子遺伝疫学 教授), 宮崎龍彦(岐阜大学医学部附属病院病理診断科 臨床教授), 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), 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), 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 特任講師), 高崎芳成(順天堂大学医学部膠原病内科学講座 教授), 要伸也(杏林大学医学部第一内科腎

臓・リウマチ膠原病内科 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(慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授), 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)

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、腎、肺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・治療実態を明らかにした上で、診断および活動性・重症度の評価法を向上させ、多施設臨床試験によるエビデンス構築を通してより有効性の高い治療法を確立することである。そのために、関連する多領域の臨床医と病理医が有機的に連携し、関連する学会や厚生労働省研究班や「日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性血管炎診療のエビデンス構築のための戦略的研究班」などと緊密に連携し、診療ガイドラインを確立する必要がある。

これまで厚生労働省特定疾患調査研究班は、難治性血管炎の疫学調査、治療指針、病因・病態究明において多大な成果を残した。しかし、欧米の臨床研究と比較すると、EBM に準拠した治療指針の作成や新規治療法の開発で立ち遅れているのが現状である。

血管炎が稀少疾患であることを考慮すると、十分な研究成果を上げるためには、全国規模で多施設の専門医の総力を結集して研究を遂行することが不可欠である。本研究班では、主に大型血管炎として、高安動脈炎(Takayasu arteritis: TAK)および巨細胞性動脈炎(giant cell arteritis: GCA)、中小型血管炎として抗好中球細胞質抗体

(anti-neutrophil cytoplasmic antibody:ANCA) 関連血管炎に属する顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis: MPA), 多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis: GPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA) に関して、これまで本研究班で施行した多施設前向き臨床試験の成果や内外の血管炎診療に関する文献的検討、新たな前向き後ろ向き研究の成果を取り入れ、質の高い診療ガイドライン作成を行う。さらに、血管炎の概念、診療ガイドラインに関して、学会での発表やホームページ作成などにより医師、国民への普及活動を推進し、我が国の血管炎の予後改善に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

血管炎登録・ガイドライン作成・普及推進委員会 (班長、各分科会長で構成) のもとに、以下の5つの分科会、1) 大型血管炎分科会 (分科会長: 磯部)、2) 中・小型血管炎分科会 (分科会長: 針谷)、3) 臨床病理分科会 (分科会長: 石津)、4) 国際研究分科会 (分科会長: 藤元)、5) 横断協力分科会 (分科会長: 高崎) に分け研究を行った。

なお、各疾患の登録に関しては各分科会を超え、全参加施設共同で遂行した。

1) 大型血管炎分科会

① 大型血管炎に関する臨床研究 (高安動脈炎 (TAK) および巨細胞性動脈炎 (GCA) の重症度分類・診断基準、治療ガイドライン作成に向けた研究) (磯部、赤澤、小室、杉原、種本、中岡、長谷川、山田、吉藤、岡崎)

疫学調査は、前向き研究と後ろ向き研究を同時期に施行する。前向き研究は登録数 100

例を目標とし、登録後 3 年間調査を行う。その間に血清・血漿のサンプルの収集も施行する。後ろ向き研究は、平成 19 年から 7 年間にステロイド療法が開始もしくは再発例でステロイドまたは生物学的製剤の投与が開始となった症例の 2 年分の臨床情報を収集する。TAK 200 例、および GCA 200 例の登録を目標とする。

ガイドライン作成は、日本循環器学会と合同研究を行い、完成したガイドラインは日本循環器学会雑誌に掲載予定である。

② 高安動脈炎と潰瘍性大腸炎の合併例の解析 (吉藤 元、寺尾知可史、中島俊樹)

全国 14 施設より TAK 470 例を集積し、TAC に合併する潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: UC) 例について、発症年齢、HLA ハプロタイプについて、診療録より臨床情報を得て解析した。

③ 新規発症の TAK 患者にみられる臨床像の解析 (種本和雄、渡部芳子)

2001~2010 年度に提出された新規発症者 TAK 臨床調査個人票のうち、記入が不明確な 574 票を除外した 1372 名分の新規登録時の個人票を用い、新規発症者にみられる臨床像、性別、発症年齢による特徴などについて検討した。

④ 高安動脈炎の治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究

2007年 4 月から 2014年 4 月に主治医の判断により参加施設において高安動脈炎と診断された患者で新たにステロイド療法が開始された症例あるいは再発例に対して PSL0.5mg/kg 以上を開始した患者あるいは生物学的製剤の投与が新たに開始された患者を対象とする。登録された患者に関して (1) これらの疾患の人口統計学的特徴と疾患特性、(2) 実施されたステロイド療法、免疫抑制剤の内容と寛解導

入率、再発率、予後 (3) ステロイド治療の安全性、有害事象の発現状況につき後方視的に検討する。

2) 中・小型血管炎分科会

①抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血

管炎の診療ガイドライン改訂に関する研究(針谷、天野、伊藤、勝又、駒形、佐田、土橋、中山、堀田、本間、和田)

今回作成するガイドラインは、「診療ガイドライン部分」と「概説部分」の2つのパートから構成される。「診療ガイドライン部分」は、当研究班が GRADE 法により作成する。

「概説部分」は、当研究班、難治性腎疾患に関する調査研究班、びまん性肺疾患に関する調査研究班の3班合同で作成する。両者を合わせて、新たな「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」として発表する。

1) 診療ガイドライン部分の作成

ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループ(パネル会議)、システマティックレビューチーム、事務局のメンバーを任命した。統括委員会はガイドライン作成手法と方針を決定した。ガイドライン作成グループは AAV 診療に関わる各科の医師、専門外の医師、ガイドライン専門家、患者代表など様々な立場の代表で構成され、クリニカルクエスチョン及びアウトカムの設定、およびシステマティックレビュー後の推奨作成を担当した。システマティックレビューチームは文献の検索と評価を行った。これらの組織は、それぞれが独立した立場で作業を実施した。

2) 概説部分の作成

難治性腎疾患に関する調査研究班、びまん性肺疾患に関する調査研究班、当班の研究代表者による会議を開催し、編集案を決定した。

3) 昨年度当分科会で実施した他の研究

平成 27 年度に当分科会で実施した以下の研究課題については、当研究班と合同で ANCA 関連血管炎のガイドライン作成のための研究を遂行している「日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性血管炎診療のエビデンス構築のための戦略的研究班」で実施したので、本報告書には記載していない。

i. 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 (RemIT-JAV)

ii. ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎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 (RemIT-JAV-RPGN)

iii. ANCA 関連血管炎の寛解維持療法に関する前向き観察研究 (Co-RemIT-JAV)

iv. ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解維持療法に関する前向き観察研究 (Co-RemIT-JAV-RPGN)

3) 臨床病理分科会

①診療ガイドラインの作成・改訂のための臨床病理学的研究(石津、川上、菅野、高橋、土屋、宮崎)

1. 血管炎診療の臨床病理に関するCQを設定し、SRまたは個別研究による解析を行う。CQ1. わが国のANCA関連血管炎患者について、Berdnらの分類(糸球体病変の組織学的クラス分類)を適用することは有益か? CQ2. わが国のPR3-ANCA陽性MPA/GPAとMPO-ANCA陽性MPA/GPAについて、臓器障害の程度に違いがあるか? の2点についてsystematic review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稼働させるため、依頼・回答フォーム、

運用マニュアルを作成する。

3. 難治性血管炎に関する調査研究班が平成16年度に作成した「血管炎アトラス」の病理項目を改訂し、ウェブ版とする。その際、目次はCHCC2012に準拠することとし、CHCC2012に含まれていない血管炎類縁疾患や鑑別疾患についても取り上げることとする。

②皮膚筋性動脈炎において浸潤するリンパ球サブセットの検討(菅野)

ANCA関連血管炎を除く皮膚筋性動脈炎の24症例(cutaneous sarteritis(16例), polyarteritis nodosa(5例), rheumatoid vasculitis(3例))について、CD3, CD4, CD8, CD20, CD56の免疫組織化学を施行し、疾患ごと、時相ごとに検討した。

③日本人集団におけるANCA関連血管炎のHLA-class II遺伝子に関する研究(土屋)

本年度新規に収集された試料を含め、「厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班」(平成11~13年度、橋本班)、「厚生労働省抗好中球細胞質抗体関連血管炎患者のgenomic DNA収集に関する研究班」(JMAAV[尾崎班]、RemIT-JAV[榎野班]登録者対象)(平成21年度、針谷班)、「厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班(松尾班)」(RemIT-JAV-RPGN)、国立病院機構相模原病院および東京医科歯科大学関連病院グループにて試料提供を受けたAAV 468例と、日本人健常対照群 596例を対象とした。AAVの内訳は、European Medicines Agency (EMA)アルゴリズムに基づく分類では、MPA 285例、GPA 92例、EGPA56例、分類不能血管炎 35例、抗体特異性別では、MPO-ANCA陽性 377例、PR3-ANCA陽性 62例であった。

HLA-DRB1およびDPB1遺伝子型をxMAP

技術に基づくPCR-SSOP法(WAK-Flow)により決定し、関連研究を施行した。

4) 国際研究分科会

(藤元、猪原、小林、濱野、古田)

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。

5) 横断協力分科会

診療ガイドラインの評価・検討と普及に関する検討(高崎、要、川上、杉山、竹内、土屋、中岡、藤井、本間、原渕)

1. AAV ガイドラインのアンケート調査。

1) AAV の診療機会が多い日本リウマチ学会 (925 名)、日本呼吸器学会 (631 名)、日本腎臓学会 (399 名) の評議員 (代議員) にメールを送付し、Web 上でアンケート調査を行った。

2) 最も参考にしている GL を聞いた上で、各診療科により AAV 診療に対する考え方の相違の有無とそのポイントを調べた。

2. 難治性血管炎に関する調査研究班のホームページの立ち上げ。

3. 第 60 回日本リウマチ学会総会における日本リウマチ学会との合同シンポジウムの企画。

C. 研究結果

平成 27 年度、本班では日本リウマチ学会を通じて厚生労働省より依頼のあった難病法施行後の各対象血管炎 9 疾患の疾患概要・診断基準・臨床個人調査票の改訂作業を各分科会で行った。以下に各分科会の結果の概略を示す。

1) 大型血管炎分科会

① 大型血管炎に関する臨床研究 (高安動脈炎 (TAK) および巨細胞性動脈炎 (GCA) の重症度分類・診断基準、治療ガイドライン作成に向けた研究) (磯部、赤澤、小室、杉原、種本、中岡、長谷川、山田、岡崎、吉藤)

前向き研究、後ろ向き研究共に 31 施設から参加表明がある。前向き研究については、14 施設が倫理申請を終了し、4 名の患者登録がある。後ろ向き研究については、17 施設が倫理申請を終了し、データを回収中である。

合同研究班ガイドライン改訂は、各執筆予定者に 2015 年 11 月末を締め切りとして原稿を依頼中である。

また、東京大学 (小室一成、赤澤 宏) と東京医科歯科大学循環器内科との共同研究にて IL12B の遺伝子変異が TAK のリスク因子であることを見出した (Matsumura T, Amiya E et al Heart Vessels 2015 in press) これは既報の HLA-B52 に加えて TAK の新たなリスク因子と考えられる。また活動性評価については文献的に matrix metalloproteinase 3 や 9 について、あるいは Tumor necrosis factor や IL12 など炎症関連のマーカーについての報告があるが、これら含めてまだ明らかにされていないことが多い。これについて今後の検討をすすめていく。

② 高安動脈炎と潰瘍性大腸炎の合併例の解析 (吉藤 元、寺尾知可史、中島俊樹)

TAK 470 例を集積例のうち 6.4% (30 例) が UC を合併していた。HLA-B*52 保有率は TAK 単独例の 50.7% に比べ UC 合併 TAK 例で 92.6% と著しく高く ($p = 0.00001$)、両疾患が遺伝的背景を共有することが示唆された。京都大学医学部附属病院の UC 合併 TAK 7 例中、4 例で TAK が先に発症し、そのうち 3 例は UC の初発症状は下痢だった。3 例で UC が先に発症し、そのうち 2 例は頸部痛で TAK を発症していた。TAK に UC を合併することを確認し、遺伝学的検討より両疾患が遺伝的背景を共有することから、TAK でみられる腸管病変を UC と認識してよいと考えられた。TAK 患者で下痢持続がみられたら大腸カメラが推奨され、UC 患者で頸部痛がみられたら頸動脈エコーが推奨される。

③ 新規発症の TAK 患者にみられる臨床像の

解析(種本和雄、渡部芳子)

女性は 83.8%で、以前の調査に比べ男性の比率が増加していた。合併症は、高血圧: 39%、大動脈弁閉鎖不全: 33%、大動脈瘤: 15%で、性別・年齢と合併症は関連がなかった。罹患血管は、I型とV型が多く、約 85%は大動脈弓分枝の病変を有していた。冠動脈病変: 9%、肺動脈病変: 8%であったが、近年の画像診断法を用いた報告ではどちらも半数近くの患者で認められていた。若年女性で頭部や上肢の症状を呈した患者は、約 20%に過ぎなかった。中高年での発症者や男性では頭部や上肢以外の病変を有することも多く、頭痛を含め何らかの疼痛を訴える場合が多いので、性別や年齢にとらわれず本症の可能性を疑い、早期診断につなげることが重要である。

④高安動脈炎の治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究(中岡良和)

昨年度、大型血管炎分科会長の磯部教授の施設(東京医科歯科大学)で院内倫理委員会の申請して承認を得た。これを受けて、本年度は本調査班研究の研究分担者、研究協力者の各施設で倫理委員会申請を順次進めている。これまでに 22 施設で倫理委員会での承認がなされているほか、8 施設が本調査研究参加に同意しており、2016年3月までに倫理委員会での承認がなされる予定である。

本観察研究の予想登録数は、TAKについては総計 130 例がこれまで登録可能と見積もられている。内訳は、東京医科歯科大学循環器内科/膠原病リウマチ内科 19 例、京都大学医学部免疫膠原病内科 19 例、大阪大学医学部循環器内科 17 例、聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病アレルギー内科学 15 例、産業医科大学第 1 内科学 15 例、杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠

原病内科 13 例、川際医科大学心臓血管外科学 7 例、浜松医科大学第 3 内科 6 例、名古屋市立大学呼吸器免疫アレルギー内科学 6 例、埼玉医大総合医療センターリウマチ膠原病内科 5 例、島根大学医学部膠原病内科 4 例、愛媛大学血液免疫感染症内科学 3 例、東京都長寿医療センター膠原病リウマチ科 1 例)。

現在、症例報告書(CRF)を TAK と GCA とともに東京医科歯科大学に一旦集積した後、TAK 分の CRF は大阪大学医学部循環器内科学へと送付して頂き、集積している。

2) 中・小型血管炎分科会

抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎の診療ガイドライン改訂に関する研究(針谷、天野、伊藤、勝又、駒形、佐田、土橋、中山、堀田、本間、和田)

1) 診療ガイドライン部分の作成

①システマティックレビュー

平成 27 年 3 月の対面会議を踏まえ、各レビューチームが Risk of bias table・図、構造化抄録、Forest plot、Summary of findings table、Evidence profile を作成した。平成 27 年 5 月に第 2 回対面会議を開催し、診療ガイドラインパネル会議ワークシートを作成した。システマティックレビュー結果を平成 27 年度第 1 回班会議中・小型血管炎臨床分科会で発表した。

②パネル会議

クリニカルクエスチョン(CQ)1 AAV の寛解導入治療はどのようなレジメンが有用か、CQ2 重篤または重症な腎障害を伴う AAV の寛解導入療法で血漿交換は有用か、CQ3 AAV の寛解維持治療はどのようなレジメンが有用か、について検討した。平成 27 年 8 月および 9 月に合計 2 回のパネル会議を開催し、診療ガイドラインパネル会議ワークシートの内容を確認

したのち、推奨案を討議した。ただし、推奨案は細部の文言に関して検討中であるため、今年度の報告書には記載していない。

③ガイドライン執筆項目の決定

診療ガイドライン部分の執筆項目、執筆者、ページ数などについて、GRADE法の解説書籍および既存のガイドラインを参考にガイドライン作成事務局が立案し、次項2)の編集会議で決定した。

2) 概説部分の作成

当班、難治性腎疾患に関する調査研究班、びまん性肺疾患に関する調査研究班の研究代表者による編集会議を開催し、概説部分の執筆項目、執筆者、ページ数などを決定した。

3) 出版社の選定

平成27年12月に出版社を対象に、本ガイドラインの発行に関する説明会を開催した。希望する各社が1月に出版案を提出し、研究代表者、当分科会長、ガイドライン作成事務局による、評価・選定を実施した。

3) 臨床病理分科会

(石津、川上、菅野、高橋、土屋、宮崎)

1-1. 以下の2つのCQについて、SRを行い、回答を作成した。

<CQ1> わが国のANCA関連血管炎患者について、Berdensらの分類(糸球体病変の組織学的クラス分類)を適用することは有益か？

<A1> 有益である。ただし、Berdens分類のmixed typeの診断には慎重を要する。

<CQ2> わが国のPR3-ANCA陽性MPA/GPAとMPO-ANCA陽性MPA/GPAについて、臓器障害の程度に違いがあるか？

<A2> MPAについては、ほぼ全てが

MPO-ANCA陽性であり、PR3-ANCA陽性例は稀であるため、比較は困難である。PR3-ANCA陽性GPAとMPO-ANCA陽性GPAには、後者に1) 女性が多い、2) 高齢である、3) 中耳炎が多い、4) 鼻、副鼻腔病変が少ない、5) 間質性肺炎が多いといった特徴がある可能性がある。

1-2. 現時点でSRが困難なCQについては個別研究にて検討した(結果は各分担研究報告書に記載)。

2. 以下の方針を確認し、依頼/回答フォーム、運用マニュアルを作成した。

①コンサルテーションを希望する臨床医は、当該施設の病理医の許諾を得ることを原則とする。

②コンサルテーションには、未染標本5枚を供する(症例によって追加が必要となる場合がある)。

③複数名によるコンサルテーションを行う。

④診断の最終責任は依頼者にあることを明記する。

3. 編集中。完成版は、横断協力分科会が作成する研究班ホームページに掲載することが、血管炎登録・ガイドライン作成・普及推進委員会で承認された。

②皮膚筋性動脈炎において浸潤するリンパ球サブセットの検討(菅野)
疾患、時相にかかわらず、血管壁に浸潤するリンパ球は、CD3>>CD20, CD8>>CD4の傾向があった。また内膜に限局すると、CD3陽性細胞の浸潤が優位で、CD20

陽性細胞は乏しく、陽性細胞をカウントしたところ CD4 陽性細胞に比べ CD8 陽性細胞が有意に多かった。CD56 陽性細胞はごくわずかであった。

皮膚筋性動脈炎においては、CD8 による内皮傷害の関与が推察された。

③日本人集団における ANCA 関連血管炎の *HLA-class II* 遺伝子に関する研究(土屋

MPA ($P=7.7 \times 10^{-4}$, Bonferroni 補正 P [Pcorr]=0.016, オッズ比 [OR]=1.56, 95% 信頼区間 [CI] 1.21-2.01) および MPO-AAV ($P=2.1 \times 10^{-4}$, Pcorr=0.0043, OR=1.57, 95% CI 1.24-1.98)における *DRB1*09:01* アリル頻度の有意な増加、MPA ($P=6.3 \times 10^{-4}$, Pcorr=0.013, OR=0.47, 95% CI 0.30-0.74) および MPO-AAV ($P=2.3 \times 10^{-5}$, Pcorr=4.9x10⁻⁴, OR=0.42, 95% CI 0.28-0.64)における *DRB1*13:02* アリル頻度の有意な減少が確認された。ヨーロッパ系集団における GPA の感受性アリルである *DPB1*04:01* は、連鎖不平衡にある *DRB1*13:02* によって調整すると、日本人においても PR3-AAV との関連が検出された (corrected Padjusted=0.019, ORadjusted=3.48, 95% CI 1.55-7.78)。一方、*DPB1*04:01* は、*DRB1*13:02* との連鎖不平衡による二次的な関連により、MPO-AAV では減少を示した。PR3-AAV と MPO-AAV に対する *DPB1*04:01* の逆方向の関連と、ヨーロッパ系集団では頻度が高く日本人集団では頻度が低い *DPB1*04:01* の分泌の違いが、両集団における AAV 発症率の違いに関与している可能性が示唆された。

4) 国際研究分科会

(藤元、猪原、小林、濱野、古田)

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 槇野班長)。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。

② GPA 比較研究;

昨年度に症例収集は終了し、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症例が登録された。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。解析結果の概略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。本年度は論文がなされ、現在投稿中である。

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。2015年11月現在、全世界で37施設が試験を開始し、これまでに全世界合計