

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。

ガイドラインは、日本循環器学会と血管炎班会議の合同研究班により9年ぶりの改定を行う。本年度から2ヵ年度の予定でガイドライン改訂作業を進める。

(倫理面への配慮)

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、文書と口頭により説明を行い、研究協力に関する同意書を文書で取得する。後向き研究に関しては、外来にポスターを置き、研究対象患者に研究実施について通知する。

### C. 研究結果

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。

### D. 研究発表

#### 1. 論文発表:

1) Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, Kirino Y, Maejima Y, Nakaoka Y, Takahashi M, Amiya E, Tamura N, Nakajima T, Origuchi T, Horita T, Matsukura M, Kochi Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayamada S, Saito K, Wada Y, Narita I, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Ohmura K, Atsumi T, Tanemoto K, Miyata T,

Kuwana M, Komuro I, Tabara Y, Ueda A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F: Takayasu arteritis and ulcerative colitis -high concurrence ratio and genetic overlap. *Arthritis Rheum.* 67(8):2226-2232, 2015.

2) Matsumura T, Amiya E, Tamura N, Maejima Y, Komuro I, Isobe M: A novel susceptibility locus for Takayasu arteritis in the IL12B region can be a genetic marker of disease severity. *Heart Vessels.* 2015 Mar 18. [Epub ahead of print]

3) Tezuka D, Haraguchi G, Inagaki H, Isobe M: Progression of thrombo- genesis in large coronary aneurysms during anticoagulant therapy in a Buerger's disease patient. *BMJ Case Reports.* 10:9945, 2013

4) Kato Y, Terashima M, Ohigashi H, Tezuka D, Ashikaga T, Hirao K, Isobe M: Vessel Wall Inflammation of Takayasu Arteritis Detected by Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging: Association with Disease Distribution and Activity. *publischd online*, 2015

5) 磯部光章: 高安動脈炎の新しい診断法と治療法. *Medical Asahi* 1月号 27-29, 2016

6) 手塚大介、磯部光章: 高安動脈炎. *Heart View.* 11月増刊号, 70-73, 2015.

### E. 学会発表

なし

### F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金  
分担研究年度終了報告書

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

研究分担者 小室 一成 東京大学医学部医学系研究科循環器内科 教授  
研究分担者 赤澤 宏 東京大学医学部医学系研究科循環器内科 講師

研究要旨

大型血管炎として扱うのは高安動脈炎(TAK)と巨細胞性動脈炎(GCA)である。

近年診断法、治療法が進歩しており、現行の診断基準、重症度分類、およびガイドラインが時代遅れのものになりつつある点が否めない。各疾患の現状の状況の評価を正確にすることにより、診断・治療ともに時代に即した形への修正が求められており、本研究では各症例の前向き研究、後ろ向き研究および文献的考察を行うことにより、診断基準、重症度分類、ガイドラインの適正な修正をすすめていく。

A. 研究目的

高安動脈炎(TAK)および巨細胞性動脈炎(GCA)を含む大型血管炎の臨床像を明らかにすること、および現行の重症度分類・診断基準、治療ガイドラインを適正化することを目的とする。

B. 研究方法

ガイドライン策定・診断基準改定および今後の十分な検討のために、TAK および GCA を対象とした前向き研究、後ろ向き研究をすすめる。

前向き研究としては、新たに TAK 及び GCA と臨床的に診断された症例について全国規模で登録を行い、臨床症状、血管障害の部位、病態、治療経過について共通のフォーマットに従ってデータを蓄積する臨床研究が進行中であり、当院での症例登録をより漏れなく行うべく、循環器内科、血管外科、アレルギーリウマチ科共同ですすすめていっている。またこのとき血液サンプルも採取

し、各種血清マーカーについて測定を行う。

しかしながら前向き研究での症例数の蓄積は少数にとどまることも予想されるため、同様のフォーマットを用いて後ろ向き研究を並行して進め、大型血管炎の現在の臨床像について正確な把握に努める。

一方で各種基準作成のためには、まず現在までの TAK、GCA の報告をまとめあげる文献検討を行いガイドライン作成の草案を作成する。当科では高安動脈炎の予後についてまとめ、他の章との調整を行い、草案を作成する。

C. 研究結果

前向き研究については院内の倫理申請において調整中であり、後ろ向き研究においては倫理申請を終え、症例登録の段階に入っている。TAK 及び GCA 共に症例数の少ない疾患であり、登録施設の数なるべく多くし登録症例数を数多く集めることが肝要であると考えられるが、2006 年以後当院で高

安動脈炎との診断名がついた症例は 111 例に上り、内訳としては循環器内科 39 例、血管外科 29 例、アレルギーリウマチ内科 48 例となる。一方巨細胞性動脈炎は 4 例で、全例ともにアレルギーリウマチ内科の症例となる。他に我々の施設では TKA 含めた大型血管炎のリスク評価および活動性評価についてより正確に評価するための血清学的マーカーを探索している。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。

なお今回の研究に関する倫理面への配慮についてであるが、研究目的のための血液を含めた生体試料の利用については、あらかじめ患者に試験概要の説明を行い、説明用紙、同意書を用意し、同意取得した場合のみ研究にリクルートする。研究実施に係る生データ類および同意文書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。患者 data については、被験者識別コードを用いて行う。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含めないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた被験者のデータを使用しない。今回は特に血液検査以外に侵襲的治療や検査は研究の範囲に含まれない。血液検査に関しても採取量は

通常量であり、特に通常予想されるよう以上のリスクは考えにくい。他に行う生理検査に関しても、通常予想される以上のリスクについては考えられない。

#### D. 研究発表

1: Yabumoto C, Akazawa H, Yamamoto R, Yano M, Kudo-Sakamoto Y, Sumida T, Kamo T, Yagi H, Shimizu Y, Saga-Kamo A, Naito AT, Oka T, Lee JK, Suzuki J, Sakata Y, Uejima E, Komuro I. Angiotensin II receptor blockade promotes repair of skeletal muscle through down-regulation of aging-promoting C1q expression. *Sci Rep.* 2015 Sep 25;5:14453. doi: 10.1038/srep14453. PubMed PMID: 26571361; PubMed Central PMCID: PMC4585890.

2: Sumida T, Naito AT, Nomura S, Nakagawa A, Higo T, Hashimoto A, Okada K, Sakai T, Ito M, Yamaguchi T, Oka T, Akazawa H, Lee JK, Minamino T, Offermanns S, Noda T, Botto M, Kobayashi Y, Morita H, Manabe I, Nagai T, Shiojima I, Komuro I. Complement C1q-induced activation of  $\beta$ -catenin signalling causes hypertensive arterial remodelling. *Nat Commun.* 2015 Feb 26;6:6241. doi: 10.1038/ncomms7241. PubMed PMID: 25716000; PubMed Central PMCID: PMC4351572.

3: Nakayama A, Morita H, Hayashi N, Nomura Y, Hoshina K, Shigematsu K, Ohtsu H, Miyata T, Komuro I. Inverse Correlation Between Calcium

- Accumulation and the Expansion Rate of Abdominal Aortic Aneurysms. *Circ J*. 2015 Dec 7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26639068.
- 4: Katagiri M, Takahashi M, Doi K, Myojo M, Kiyosue A, Ando J, Hirata Y, Komuro I. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration reflects severity of coronary artery disease in patients without heart failure and chronic kidney disease. *Heart Vessels*. 2015 Nov 27. [Epub ahead of print] PubMed PMID:26614309.
- 5: Yamaguchi T, Amiya E, Watanabe M, Komuro I. Improvement of Severe Heart Failure after Endovascular Stent Grafting for Thoracic Aortic Aneurysm. *Int Heart J*. 2015 Dec 2;56(6):682-5. doi: 10.1536/ihj.15-171. Epub 2015 Nov 6. PubMed PMID: 26549286.
- 6: Fujita D, Takeda N, Morita H, Kato M, Nishimura H, Inuzuka R, Taniguchi Y, Nawata K, Hyodo H, Imai Y, Hirata Y, Komuro I. A novel mutation of TGFBR2 causing Loeys-Dietz syndrome complicated with pregnancy-related fatal cervical arterial dissections. *Int J Cardiol*. 2015 Dec 15;201:288-90. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.109. Epub 2015 Aug 8. PubMed PMID: 26301661.
- 7: Takata M, Amiya E, Watanabe M, Yamada N, Watanabe A, Kawarasaki S, Ozeki A, Nakao T, Hosoya Y, Ando J, Komuro I. The association between orthostatic increase in pulse pressure and ischemic heart disease. *Clin Exp Hypertens*. 2015 Aug 19:1-7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26287795.
- 8: Ito M, Doi K, Takahashi M, Koyama K, Myojo M, Hosoya Y, Kiyosue A, Ando J, Noiri E, Yahagi N, Hirata Y, Komuro I. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts major adverse cardiovascular events after cardiac care unit discharge. *J Cardiol*. 2016 Feb;67(2):184-91. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.05.010. Epub 2015 Jul 27. PubMed PMID: 26228001.
- 9: Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Uehara M, Ando J, Nagai R, Komuro I. Relationship between serum IgG4 concentrations and atherosclerotic coronary plaques assessed by computed tomographic angiography. *J Cardiol*. 2015 Jul 8. pii: S0914-5087(15)00162-8. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.05.012. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26164687.
- 10: Imai Y, Morita H, Takeda N, Miya F, Hyodo H, Fujita D, Tajima T, Tsunoda T, Nagai R, Kubo M, Komuro I. A deletion mutation in myosin heavy chain 11 causing familial thoracic aortic dissection in two Japanese pedigrees. *Int J Cardiol*. 2015 Sep 15;195:290-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.178. Epub 2015

Jun 3. PubMed PMID: 26056961.

3. その他  
特になし

11: Takeda N, Morita H, Fujita D, Inuzuka R, Taniguchi Y, Imai Y, Hirata Y, Komuro I. Congenital contractural arachnodactyly complicated with aortic dilatation and dissection: Case report and review of literature. Am J Med Genet A. 2015 Oct;167A(10):2382-7. doi: 10.1002/ajmg.a.37162. Epub 2015 May 14. PubMed PMID: 25975422.

12: Matsumura T, Amiya E, Tamura N, Maejima Y, Komuro I, Isobe M. A novel susceptibility locus for Takayasu arteritis in the IL12B region can be a genetic marker of disease severity. Heart Vessels. 2015 Mar 18. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25783557.

13: Myojo M, Takahashi M, Tanaka T, Higashikuni Y, Kiyosue A, Ando J, Fujita H, Komuro I, Hirata Y. Midterm follow-up after retrievable inferior vena cava filter placement in venous thromboembolism patients with or without malignancy. Clin Cardiol. 2015 Apr;38(4):216-21. doi: 10.1002/clc.22377. Epub 2015 Mar 6. PubMed PMID: 25754691.

E. 知的財産権の出願・登録

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし

新規発症の高安動脈炎患者にみられる臨床像の解析

研究協力者 渡部芳子 川崎医科大学生理学 I 特任講師

研究分担者 種本和雄 川崎医科大学心臓血管外科学 教授

研究要旨

高安動脈炎新規発症者にみられる臨床像を、2001～2010 年度に提出された臨床調査個人票のデータをもとに解析した。記入が不明確な 574 票を除外し、1372 名分の新規登録時の個人票を解析した。うち女性は 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。

A 研究目的

高安動脈炎は未解明の部分が多い疾患であり、その原因・病態および治療法の研究は重要である。臨床調査個人票のデータを用いて本疾患の疫学と病態を検証する。

B 研究方法

高安動脈炎について、近年の新規発症者にみられる臨床像を、2001～2010 年度に提出された臨床調査個人票のデータをもとに解析した。さらに性別や発症年齢による特徴についても検討した。

C 研究結果

新規票のうち記入が不明確な 574 票を除外し、1372 名分の新規登録時の個人票を解析した。うち女性は 83.8% で、1998 年度の調査報告に比べ男性の比率が増加していた。中高年以降での発症者が増加し（発症年齢の中央値 35 歳）、女性では 15

歳～20 歳代に大きなピークがあるものの 50 歳～70 歳代前半にも小さなピークがあり、男性では若年層と中高年層に同等で緩やかなピークが見られた。40 歳以下で発症した患者は全体の 56.7% であった。

発症から登録までの期間が 1 年以内の患者と 1 年以上の患者の比率は、男女ともに約半々であった。他覚所見も併せた登録時の臨床症状に関しては、全身症状（発熱、全身倦怠感、易疲労感）に加えて上肢、次いで頭頸部の所見を有する患者が多かった。一方で発症時の患者の主訴は、全身症状に次いで多かったのは頭頸部症状（頭痛、頸部痛、めまいなど）で、上肢症状と体幹部の疼痛（胸背部や腰腹部）が続いた。

合併症で最も多かったのは高血圧で 39% の患者に認められ、次いで大動脈弁閉鎖不全が 33%、大動脈瘤が 15% であり、性別・年齢を問わず頻度の高い合併症であった。男性患者では若年発症者

を含め、大動脈瘤と高血圧がより高い頻度で認められた。発病から登録までの期間が長かった（1年以上）患者は、有していた合併症の数が多く重症度が高かった。

罹患血管に関しては、血管造影分類のI型とV型が多く、患者の約85%は大動脈弓分枝の病変を有していた。病変は、若年発症の女性患者では大動脈弓部分枝と弓部周辺に限局する傾向が認められた。男性患者では広範囲型や動脈瘤が多く、有していた合併症の数も多かったが、中高年の発症者では腹部限局型の頻度も比較的高かった。若年発症の男性患者では、腎動脈病変が比較的高頻度に認められた。登録までの期間による病型の差はなく、罹患血管の範囲は患者ごとに限定され、経時的にはさほど拡大しない可能性も示唆された。冠動脈病変の保有率は9%、肺動脈病変の保有率は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るとされており、無症候性患者を含む全例では詳細な検索が行われなかったと推察する。

高安動脈炎についてはこれまでに、男性患者の比率が高い国では腹部分枝を含む下行大動脈の病変を有する患者が多いことや、女性患者では病変が大動脈弓部とその分枝に限局する傾向が報告されており、今回の解析もそれを支持する結果であった。さらに各国から高齢発症の患者が報告されており、近年では年齢による診断基準を見直す意見が聞かれる。加えて今回の解析では、上肢病変はあっても比較的自覚症状や主訴に上りにくいことが示され、若年女性で頭部や上肢の症状を主訴とする古典的典型像を呈した患者は、全体の約20%に過ぎなかった。中高年での発症者や男性では頭や上肢以外の病変を有することも多く、高安動脈炎患者は多様な臨床像を呈しうる。患者は全身症状に加え、頭痛を含め何らかの疼痛を主訴としている場合が多いことも念頭におき、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。

#### D 健康危機情報

なし

#### E

1. 学会発表：なし

2. 論文発表：

Yoshiko Watanabe, Tetsuro Miyata, Kazuo Tanemoto : Current Clinical Features of New Patients with Takayasu Arteritis Observed From a Cross-Country Research in Japan : Age and Sex Specificity. *Circulation.* 2015 Nov 132(18):1701-1709

#### F 知的財産権の出願・登録状況

なし

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（研究代表者：有村義宏）  
分担研究年度終了報告書

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

研究分担者 中岡 良和  
大阪大学大学院医学系研究科・循環器内科学・講師（H27.12.31迄）  
国立循環器病研究センター研究所血管生理学部・部長（H28.1.1～）

研究要旨：高安動脈炎は難治性血管炎に関する調査研究班において、難病認定のための申請時に使用された臨床調査個人票をもとに、その病態、臨床像および治療の実態の調査が後ろ向きにかつ横断的に行われてきた。また、高安動脈炎の治療としては、副腎皮質ステロイド剤(ステロイド)を中心とする免疫抑制療法がその治療の中心となっているが、ステロイドの減量により再燃を来す症例が約半分以上を占めると報告がなされており、ステロイド難治性の治療経過を取る症例は多い。我が国では多施設共同研究における高安動脈炎の正確な病態、臨床像および治療の実態はほとんど明らかでないため、本邦の高安動脈炎患者に対する診療ガイドライン作成を行うことためには、高安動脈炎の寛解率、再発率、治療後の有害事象の発現状況を把握する必要がある。昨年度において、高安動脈炎の治療の現状、有効性、安全性を明らかとするために難治性血管炎調査班での後ろ向きコホート調査を行うためのプロトコール作成を進めて、代表施設（東京医科歯科大学）にて倫理委員会で承認を得たが、本年度は研究分担者、研究協力者の各施設で倫理委員会申請を順次進めて、後向きコホート調査を進めた。

## A. 研究の背景と目的

高安動脈炎は難治性血管炎に関する調査研究班において、難病認定のための申請時に使用された臨床調査個人票をもとに、その病態、臨床像および治療の実態の調査が後ろ向きにかつ横断的に行われてきた。また、大型血管炎分科会代表者の磯部光章教授より単施設でのコホートのデータが解析され、臨床像と治療の実態が明らかにされてきた。高安動脈炎の治療としては、副腎皮質ステロイド剤(ステロイド)を中心とする免疫抑制療法がその治療の中心と

なっているが、ステロイドの減量により再燃を来す症例が約半分以上を占めると報告がなされており、ステロイド難治性の治療経過を取る症例は多い。我が国では多施設共同研究における高安動脈炎の正確な病態、臨床像および治療の実態は残念ながらほとんど明らかではないため、本邦の高安動脈炎患者に対する診療ガイドライン作成を行うことを目的として、高安動脈炎の寛解率、再発率、治療後の有害事象の発現状況を把握する必要がある。

## B. 研究方法



(1) 概要について：本研究は厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性血管炎の大型血管炎の研究班の中で行う臨床研究である。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) 対象：難治性血管炎調査班の研究施設において、2007年4月から2014年4月に主治医の判断により高安動脈炎と診断されて、新たにステロイド療法が開始された患者、およびに再発例に対して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。本研究は後ろ向きの疫学研究であるため、参加施設は登録基準を満たす患者を可能な限り全例登録する。高安動脈炎の発症は女子では10歳代が最多であるため、10歳以上の未成年者も含む。目標症例数は高安動脈炎患者で200名以上とする。

## (2) 研究方法

### (ア) 倫理審査委員会の承認

(イ) 研究参加施設において、参加施設の外来にポス

ターまたはパンフレットを置き、研究対象患者に研

究実施を知らせる。倫理審査委員会が必要と判断し

た施設においては、主治医が対象患者の選択および

文書同意を取得する。

(ウ) 対象患者の研究用 ID を決定する。

(エ) 治療開始時・4週・8週・24週・52週・76

週・104週の臨床症状、治療内容、転帰、128

週・156週の転帰に関するデータ、治療開始時から104

週までの画像所見を症例報告書 (CRF) へ記入。

各施設の責任医師 (または主治医・研究補助者) は

匿名化された記入済みのCRFを研究本部にメールま

たは郵送する。

### (オ) カルテの確認

コホート研究におけるデータの品質を維持するため、本研究では複数の参加施設においてカルテの記録とCRFの記載内容が一致することを、研究本部で定めた担当者が確認する。その場合には、対象となる参加施設で適切な院内手続きを行う。

### (カ) 解析、報告。

[収集するデータ等に関する事項]

患者登録時に匿名化を行い、研究計画書に記載した項目を研究協力者は症例報告書 (別紙) に記入し

て、東京都健康長寿医療センターの杉原毅彦（GCAの調査責任者）がこれを管理する。データ解析は、匿名化されたデータに基づいて、GCAについては東京都健康長寿医療センター膠原病リウマチ科、高安動脈炎については大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学（将来的には国立循環器病研究センター研究所血管生理学）でそれぞれ行う。

#### [個人情報の保護方法]

各施設における個人識別情報管理者より指名をうけた個人識別情報管理補助者は、個人識別情報管理者の監督の下、個人情報が含まれる情報の匿名化を行う。具体的には、患者に対して独自の ID（研究用 ID）を付与し、病院での患者 ID、患者氏名、住所、電話番号、生年月日を削除する連結可能匿名化を行い、対応表を作成する。研究本部（東京都健康長寿医療センター膠原病リウマチ科）は、研究参加施設の個人識別情報管理者から、研究用 ID が付与されて匿名化された臨床情報を受けとる。対応表は、各研究参加施設における倫理審査委員会の承認を受けた方法により、各施設で厳重に保管される。当センターでは施錠可能な部屋（鍵は定められた者のみが所持）でパスワードなしにはアクセスできないラップトップコンピュータで、個人識別情報管理補助者（杉原）により厳密に保管される。紙媒体については施錠可能な棚で保管することとする。本研究において得られたデータは、本研究の目的以外には使用しない。また論文公表時の個人に関する情報に関しては一切公表しない。

#### （４）研究における倫理上の配慮

##### ① 対象となる個人の権利の擁護のための配慮（プライバシー、苦痛・危険性）

研究責任医師および研究分担医師が本研究に係るデータ類および同意書等を取扱う際は、対象患者の秘密保護に十分配慮する。研究結果を公表す

る際は、対象患者を特定できる情報を含まないようにする。研究統括医師および研究責任医師は本研究の目的以外に、試験で得られた対象患者のデータを原則的に使用しない。

##### ② 対象者の同意を得る方法（対象者本人、対象者以外の同意を要する場合）

A) 本研究は診療記録のみを使用する研究であり、疫学研究倫理指針に従って、個別同意を得る必要はない。研究開始時には、参加施設の外来にポスターまたはパンフレットを置き、研究対象患者に研究実施を知らせる。また、東京都健康長寿医療センター膠原病リウマチ科、大阪大学医学部附属病院循環器内科のホームページに本研究の実施のお知らせを掲載する（現在、中岡の異動先の国立循環器病研究センターにおいては臨死委員会の申請準備中）。これらの方法により、研究対象者からの研究参加拒否を可能とする。

B) 各参加施設の倫理審査委員会等が文書同意の取得を求めた場合には、実施責任者・分担責任者は、倫理審査委員会で承認の得られた同意文書説明文書を患者に渡し、十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得る。研究報告書には患者の同意年月日を記載し、同意書は5年間保存した後に破棄される。ただし、死亡例・通院中止例についての個別同意は取得せず、上記A)と同様な研究対象者への掲示を行う。

C) 大阪大学医学部附属病院循環器内科では、外来通院中の患者については同意書を取得する。実施責任者は本研究計画書、同意説明文書、同意書および同意撤回書を治験等審査委員会、または倫理審査委員会に提出し、審議・承認を受けた後、研究を開始する。

研究により生じる対象者への不利益及び危険性と研究上の利益の予測

③ 本研究では後方視的な観察研究であるため、治療上の不利益などは発生しない。

④ 臨床研究の実施に伴う被験者に生じた健康被害の補償のための保険その他必要な措置の内容及びインフォームド・コンセント

本研究は後方視的な観察研究であり、被験者に健康被害が生じることはない。

⑤ 研究等で外部の医療機関や共同研究施設等に臨床情報を提供する場合

研究用IDを使用して施設間での臨床情報の共有を行う。

## C. 研究結果

(1) 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のプロトコール策定と倫理委員会申請

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）で院内倫理委員会に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、川崎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例であり、総計130例がこれまで登録可能と見積もられている。

現在、症例報告書(CRF)をTAKとGCAとも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) 巨細胞性動脈炎(GCA)に後向きコホート研究との関連性

本研究分科会では、高安動脈炎とともにGCAの後向きコホート研究を進めており(担当:杉原毅彦医師)、データを集計後にTAKとGCAでの相違点、類似点をプロトコールとCRFを共通化することが重要であり、GCAのコホート研究のプロトコールと調査項目を調整して進めている。

## D. 考察

本研究では、研究班の各施設における2007年以降の高安動脈炎患者の(1)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を調査検討する予定である。これらの情報を集積することで、我が国の高安動脈炎患者の疫学的現状、治療の現状を把握することが可能となると考えられる。高安動脈炎はステロイドによる治療による寛解維

持率は30%前後であることが報告されている。また、近年、難治性経過を取るTAKやGCAの症例に対しては、生物学的製剤であるトシリズマブやTNF $\alpha$ 阻害薬などが我が国でも積極的に試みられていると考えられるが、本研究を進めることによって我が国での生物学的製剤の使用に関する現状も把握できるものと期待される。

## F. 研究発表

(研究分担者に下線)

[雑誌論文] (計6件)

1. Arita Y, Nakaoka Y\*, Otsuki M, Higuchi K, Hashimoto-Kataoka T, Yasui T, Masaki T, Ohtani T, Kishimoto T, Yamauchi-Takahara K, Komuro I, Sakata Y. Cytokine storm after cessation of tocilizumab in a patient with refractory Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 187:319-321, 2015. 査読有
2. Cherif M., Caputo M, Nakaoka Y, Angelini G, Ghorbel M. Gab1 Is Modulated by Chronic Hypoxia in Children with Cyanotic Congenital Heart Defect and Its Overexpression Reduces Apoptosis in Rat Neonatal Cardiomyocytes. *BioMed Research International.* 2015 (2015), Article ID 718492 (8 pages)  
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/718492>. Epub 2015 May 19. 査読有
3. Hashimoto-Kataoka T, Hosen N, Sonobe T, Arita Y, Yasui T, Masaki T, Minami M, Inagaki T, Miyagawa S, Sawa Y, Murakami M, Kumanogoh A, Yamauchi-Takahara K, Okumura M, Kishimoto T, Komuro I, Shirai M, Sakata Y, Nakaoka Y.\* Interleukin-6/interleukin-21-signaling axis is critical in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 May 19; 112(20): E2677-86. doi: 10.1073/pnas.1424774112. (\*corresponding author) 査読有
4. Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, Maejima Y, Nakaoka Y, Takahashi M, Amiya E, Tamura N, Nakajima T, Origuchi T, Matsukura M, Kochi Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakaymada S, Saito K, Wada Y, Narita I, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Omura K, Atsumi T, Tanemoto K, Miyata T, Kuwana M, Komuro I, Tabara Y, Ueda A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Takayasu arteritis and ulcerative colitis-high concurrence ratio and genetic overlap. *Arthritis & Rheumatol.* 2015 May; 67(8): 2226-2232. doi: 10.1002/art.39157. 査読有
5. Kizu T, Yoshida Y, Furuta K, Ogura S, Egawa M, Chatani N, Hamano M, Takemura T, Ezaki H, Kamada Y, Nishida K, Nakaoka Y, Kiso S, Takehara T. Loss of Gab1 adaptor protein in hepatocytes aggravates experimental liver fibrosis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 308(7):G613-24, 2015. doi: 10.1152/ajpgi.00289.2014. Epub 2015 Jan 23. 査読有
6. 中岡良和. IL-6による肺高血圧症の病態形成の分子機構. Pulmonary Hypertension Update. 1, 62-67, 2015 査読無

[学会発表] (計4件)

(国内学会発表)

1. 中岡 良和. The role of Angiotensin-1 in coronary venogenesis in the developing heart. 日本循環器学会 会長特別企画 大阪国際会議場 (2015年4月26日)

2. 中岡 良和. Angiopoietin-1 derived from myocardium is essential for coronary vein formation in the developing heart. 春季特別日本血管生物医学会特別セミナー 大阪大学微生物病研究所融合棟谷口記念講堂 (2015年5月13日)
3. 中岡 良和. 炎症制御で血管病を治療する. ～interleukin-6 阻害療法による高安動脈炎、肺高血圧症の治療の可能性～日本NO学会アフタヌーンセミナー 千里ライフサイエンスセンタービル(2015年6月27日)
4. 中岡 良和. Interleukin-6/interleukin-21 signaling axis in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. 第21回日本遺伝子治療学会学術集会 日本血管生物医学会合同シンポジウム～血管生物学のフロンティア～大阪国際会議場 (2015年7月25日)

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
難治性血管炎に関する調査研究班  
分担研究年度終了報告書

高安動脈炎と潰瘍性大腸炎の合併例の解析

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 院内講師

研究要旨

高安動脈炎（TAK）への合併が報告されてきた潰瘍性大腸炎（UC）について、多施設共同による疫学調査を行った。TAK 470 例を集積したところ 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% と著しく高まっており（ $p = 0.00001$ ）、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 の初発症状が下痢だった。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、遺伝学的検討の結果から、2 つの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。

A. 研究目的

高安動脈炎（TAK）は、本研究班（難治性血管炎研究班）が扱う疾患群のうち「大型血管炎」に属し、若年女性に好発する難治性自己免疫疾患である。進行例では失明・脳梗塞・大動脈弁閉鎖不全・大動脈瘤などをきたし問題となる。本研究班の大型血管炎分科会では、昨年度より、1) 大型血管炎診療ガイドラインおよび診断基準改定のエビデンス作りのため前向き研究・後ろ向き研究、2) 大型血管炎診療ガイドライン改訂作業、3) その他の症例解析研究を行っている。今回、上記 3) の一環として、全国施設の TAK 例の臨床情報を収集できる強みを生かして、TAK への合併が報告されてきた潰瘍性大腸炎（UC）について疫学調査を行った。

B. 研究方法

14 の施設より TAK 470 例を集積し、臨床情報を診療録より得て、解析した。

（倫理面への配慮）

2013 年に論文報告済みの多施設共同研究（寺尾ら、AJHG, 2013）（各施設の倫理委員会で審査済み／説明文書を用いて説明し患者本人から文書同意を取得）と同じ枠組みで行った。

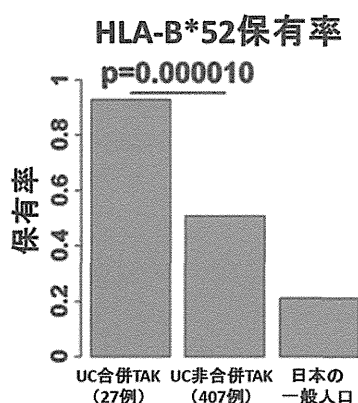
C. 研究結果

TAK 470 例の 6.4%（30 例）が UC を合併していた。これは日本人の UC 発症率 0.11% より有意に大きく、稀ではあるが UC は TAK の合併症と考えられた。

次に、UC 非合併 TAK（412 例）の TAK 発症年齢が平均 26 歳だったのに対し、UC 合併 TAK（臨床情報のわかる 29 例）の TAK 発症年齢が平均 23 歳と、3 歳若かった。TAK と UC が共通の遺伝背景を持ち、UC 合併 TAK 患者はより強い遺伝的素因を持っていると考えると説明可能である。

HLA-B\*52 の保有率は UC 非合併 TAK（情報のある 407 例）の 50.7% に対し、UC 合併 TAK（情報のある 27 例）では 92.6% と有意に高く（ $p = 0.00001$ ）、すなわち、合併例のほぼ全例が B\*52 を保有していた（図 1）。B\*52 非保有 TAK に比べ、B\*52 保有 TAK の UC 合併オッズ比は 12.14 倍〔信頼区間：2.96～107〕と高かった。したがって、TAK と UC の合併に最も大きく寄与する因子は HLA と考えられた。

図 1. TAK 患者の HLA-B\*52 保有率



京都大学医学部附属病院のUC合併TAKが7例あったので臨床経過を検討した。7例中、生物製剤使用例が2例あり、難治例が目立っていた。4例でTAKが先に発症し、1~10年後にUCを発症していた。そのうち3例はUCの初発症状が下痢だった。3例でUCが先に発症し、1~7年後にTAKを発症していた。そのうち2例は頸部痛でTAKを発症していた。

結論として、今回、TAKの6.4%にUCを合併することを確認し、遺伝学的検討の結果から、2つの疾患が遺伝的背景を共有することから、TAKで見られる腸管病変を（他の腸疾患ではなく）UCと認識してよいと考えられた。今後、診療ガイドラインの策定を進めていくが、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。

D. 健康危険情報 なし

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, Kirino Y, Maejima Y, Nakaoka Y, Takahashi M, Amiya E, Tamura N, Nakajima T, Origuchi T, Horita T, Matsukura M, Kochi Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayamada S, Saito K, Wada Y, Narita I, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Ohmura K, Atsumi T, Tanemoto K, Miyata T, Kuwana M, Komuro I, Tabara Y, Ueda A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Takayasu arteritis and ulcerative colitis: high rate of co-occurrence and genetic overlap. *Arthritis Rheumatol* 67(8):2226-32, 2015
- 2) Terao C, Yoshifuji H, Nakajima T, Yukawa N, Matsuda F, Mimori T. Ustekinumab as a therapeutic option for Takayasu arteritis: from genetic findings to clinical application. *Scand J Rheumatol*. 2015 Aug 27:1-3. [Epub ahead of print]
- 3) 吉藤 元. 高安動脈炎の最新の知見と診療への活用. *Medical Practice* 32 (7): 1165-8, 2015
- 4) 吉藤 元. 高安動脈炎. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ 免疫症候群 (第2版) No. 34:747-52, 2015
- 5) 吉藤 元. 大型血管炎の新しい捉え方—高安動脈炎と巨細胞性動脈炎—. *呼吸と循環* 63 (11): 1087-93, 2015

##### 2. 学会発表

- 1) Yoshifuji H, Isobe M, Fujimoto S, Arimura Y.

Takayasu arteritis and giant cell arteritis epidemiological study. EUVAS/VCRC研究会 (サンフランシスコ), 2015年11月7日

2) Nakajima T, Yoshifuji H, Terao C, Fujii T, Ohmura K, Imura Y, Murakami K, Nakashima R, Yukawa N, Mimori T. Clinical Features and Treatments of Takayasu Arteritis Complicated with Ulcerative Colitis. 米国リウマチ学会 (サンフランシスコ), 2015年11月10日

#### 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

# 【中・小型血管炎臨床分科会】



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

難治性血管炎に関する調査研究班

（分担）研究平成27年度終了報告書

中小型血管炎臨床分科会活動報告

分科会長：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 特任教授）

#### 研究分担者

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
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

#### 研究協力者

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
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
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
原渕 保明	旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室 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 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
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内科 准教授
山村 昌弘	岡山済生会総合病院内科 特任副院長

## 研究要旨

中小型血管炎臨床研究分科会は、抗好中球細胞質抗体関連血管炎(AAV)の診療ガイドラインの全面改訂により、我が国のAAV診療水準を向上させ、均てん化を進めることを研究の目的として、今年度の研究を進めた。今回作成するガイドラインは2つのパートから構成される。GRADE法によるエビデンス総体の評価が可能な領域については、当分科会が「診療ガイドライン部分」として作成する。さらに、AAVの全体を対象とする総説形式の「概説部分」を、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3班合同で作成し、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。平成26年度に、①診療アルゴリズムをもとにした重要臨床課題の決定、②独立した作業班の設置とメンバーの確定、③アウトカムの検討と決定、④クリニカルクエスションの設定を行い、システマティックレビューを開始した。平成27年度はシステマティックレビューを完成させ、ガイドライン作成グループの対面会議を2回開催し、システマティックレビュー結果の確認および推奨文案検討を行った。「診療ガイドライン部分」および「概説部分」の執筆項目、内容、執筆者、ページ数などを決定し、「ANCA関連血管炎の診療ガイドライン」全体の構成を確定し、各執筆者が執筆を開始した。

## A. 研究目的

中小型血管炎には抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎 (AAV)、結節性多発動脈炎をはじめとする多彩な全身性血管炎疾患が含まれる。AAV は小血管 (細小動静脈・毛細血管) の壊死性血管炎と高い ANCA 陽性率を共通の特徴とする難治性の全身性血管炎疾患群である。稀少疾患である AAV の我が国の診療水準を向上させ、均てん化を進めるためには、診療ガイドラインの整備・改訂が必要不可欠である。そこで、当分科会では複数の診療科の専門家の協力の下に、関連する学会とも緊密な連携を取りつつ、AAV の診療ガイドラインの全面改訂を行うこととした。

## B. 方法

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。

### 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)、システム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、およびシステムティックレビュー後の推奨作成を担当した。システム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 26 年度に当分科会で実施した以下の研究課題については、日本医療研究開発機構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)

## C. 結果

### 1) 診療ガイドライン部分の作成

#### ①システムティックレビュー

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。システム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。

## D. 考察

AAVは複数の専門領域にまたがる疾患であり、個々の臓器ではなく疾患全体を対象とするガイドラインの作成は、我が国における本疾患の治療を標準化し、国民の健康増進に寄与する上で必要不可欠と考えられる。GRADE法は作業工程が複雑であり、多大な労力と時間、複数回の対面会議、それらに伴う費用を必要とするため、今後の改訂においても、3班が協力してその作業を担っていく必要がある。

## E. 健康危険情報

特記事項なし

## F. 研究発表

論文発表

1. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Arimura Y, Makino H; 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*. 2015 Jul;25(4):657-9.
2. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Takasaki Y, Amano K, Fujimoto S, Muso E, Murakawa Y, Arimura Y, Makino H; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of

Health, Labour and Welfare of Japan. Different responses to treatment across classified diseases and severities in Japanese patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: a nationwide prospective inception cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2015 Nov 2;17:305.

3. Katsumata Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Interstitial Lung Disease with ANCA-associated Vasculitis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015 Sep 23;9(Suppl 1):51-6.
4. Sakai R, Shibata A, Chino K, Kondo T, Okuyama A, Takei H, Amano K. Corticosteroid- and cyclophosphamide-free treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis using tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2015 Sep;25(5):810-1.
5. Ganesh Raghu, Bram Rochweg, Yuan Zhang, Carlos A. Cuello Garcia, Arata Azuma, Juergen Behr, Jan L. Brozek, Harold R. Collard, William Cunningham\*, Sakae Homma, Takeshi Johkoh, Fernando J. Martinez, Jeffrey Myers, ShandraL. Protzko, LucaRicheldi, DavidRind, MoisesSelman, ArthurTheodore, AtholU. Wells, HenkHoogsteden, andHolgerJ.Schunemann; on behalf of theATS,ERS,JRS,andALAT. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 192: e3-e9, 2015
6. Oku K, Amengual O, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. An independent validation of the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score in a Japanese cohort of patients with autoimmune diseases. *Lupus*. 2015 Jun;24(7):774-5.
7. Tanimura K, Jin H, Suenaga T, Morikami S, Arase N, Kishida K, Hirayasu K, Kohyama M, Ebina Y, Yasuda S, Horita T, Takasugi K, Ohmura K, Yamamoto K, Katayama I, Sasazuki T, Lanier LL, Atsumi T, Yamada H, Arase H. beta2-Glycoprotein I/HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid