

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 27 年度終了報告書

国際協力分科会活動報告

血管炎の国際共同研究

(DCVAS, GPA 日英比較研究, RITAZAREM)

| | | |
|-------|-------|-------------------------------------|
| 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 | 小林茂人 | 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 |
| | 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 |
| 研究協力者 | 猪原登志子 | 京都大学医学部臨床研究総合センター 助教 |
| | 原渕保明 | 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 | 公益財団法人田府興風会医学研究所附属北野病院 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 |
| | 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 |
| | 塚本達雄 | 京都大学大学院医学研究科腎臓内科学 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 |
| | 川上民裕 | 聖マリアンナ医科大学皮膚科 准教授 |

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つの国際共同研究プロジェクトが進められている。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18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、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。症例データ収集後の解析が終了し、臨床徴候、生命予後、腎予後、再発等について、相違点と類似点が明らかとなり、現在

論文投稿中である。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、現時点で 5 症例が登録された。現在まだ症例登録期間中であり、更なる症例登録が期待される。

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

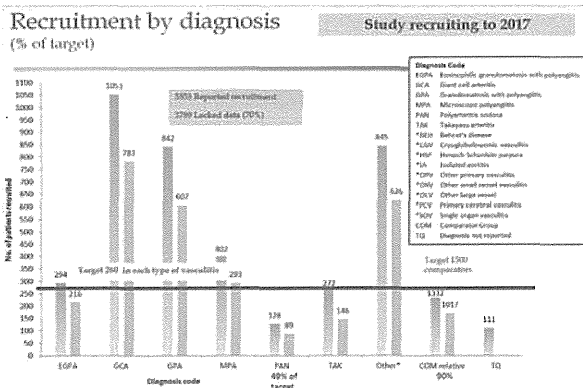
である欧州血管炎グループ (EUVAS)、米国血管炎臨床研究コンソーシアム (VCRC) および中央試験事務局との契約を締結するための条件を明らかにし、解決する。本研究は、介入を伴うランダム化比較臨床試験として UMIN-CTR に登録し、倫理的妥当性は代表者が所属する各施設の倫理委員会に諮る。

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 128 施設より 5,353 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 18 施設からの 196 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 2017 年 12 月までとなり、特に、結節性多発動脈炎、高安動脈炎、対照疾患症例などの登録が求められている。

登録症例の疾患別内訳 (2015 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。

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 cohorts 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

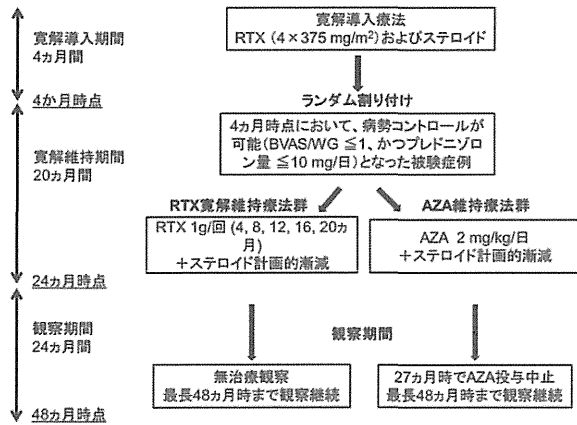
率は日本の方が高いという結果が得られている。本年度は論文がなされ、現在投稿中である。

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（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、試験組織が立ち上がった（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。現在、宮崎大学、北野病院、千葉大学、岡山大学、帝京大学、杏林大学、東京都健康長寿医療センターでの倫理委員会承認、各種手続きが完了し、当該7施設において試験施設登録が完了した。2014年6月23日より日本での被験者登録が開始された。

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151名の被験者が登録された。このうち121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5症例で、4ヶ月以内に寛解に至らなかった1例を除いた4例がランダム化されてい

る。今後の症例登録が期待されている。2015年12月までが、当初の登録期間であったが、現在延長されている。

【RITAZAREM試験 研究デザイン】



D. 考案

血管炎の分類、診断に関しては、世界統一された基準を作成する目的で、DCVAS 国際共同研究が始まった。当初より、前本分科会長の鈴木和男先生らが本研究に参加し、現在は本班全体で症例登録が進んでおり、意義深いと考えられる。

また、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) 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* 17(1):305, 2015

2) 松尾 清一, 木村 健二郎, 有村 義宏, 武曾 恵理, 藤元 昭一, 長谷川 みどり, 要 伸也, 臼井 丈一, 猪原 登志子, 小林 正貴, 板橋 美津世, 北川 清樹, 平橋 淳一, 天野 宏一, 伊藤 聡, 佐田 憲映, 土橋 浩章, 針谷 正祥, 藤井 隆夫, 山田 秀裕, 和田 隆志, 丸山 彰一, 今井 裕一, 横山 仁, 吉田 雅治, 山縣 邦弘, 湯村 和子, 川村 哲也, 廣村 桂樹, 厚生労働科研「進行性腎障害に関する調査研究」エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン作成分科会:エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン 2014. *日本腎臓学会誌* 57(1):139-232, 2015

3) 猪原登志子, 藤元昭一, 鈴木和男, 遠藤知美, 武曾恵理, PEXIVAS グループ: ANCA 関連血管炎に対するアフェレーシス療法—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— *日本アフェレーシス学会雑誌* 34(2):120-125, 2015

4) 藤元昭一:特集 ANCA 関連血管炎(AAV)。AAV に関する国内外の疫学。 *リウマチ科* 54(6):575-580, 2015

2. 学会発表

1) Iwakiri T, Sato Y, Kitagawa K, Wada T, Kitamura K, Fujimoto S: Poor renal outcome of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. 17th International Vasculitis & ANCA Workshop 2015, April (London, UK)

2) 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ェレシス療法の位置付け ～ 第 35 回日本アフェレシス学会学術大会 (川越) 2015 年 10 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

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 2015 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

2015年11月7日(土曜日)にPre-ACR(アメリカリウマチ学会) Vasculitis Clinical Research Investigators Meeting が、サンフランシスコ Parc 55 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研究内容の提示、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、5353 症例の登録が完了したが、2017 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議であり、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 2015 年 11 月 7 日(土) サンフランシスコ Parc 55 ホテルで開催された(表 1)。海外からの研究グループは、米: VCRC、欧州: EUVAS、仏: FVSG、日本: 難治性血管炎研究班、トルコが参加した。日本からは有村義宏、吉藤 元、猪原登志子、武曾恵理、河野 肇、駒形嘉紀、鈴木和男、橋

本博史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。

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。

2015 年 9 月上旬の時点で、世界 32 各国、5353 症例(昨年 4290 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。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 設が参加した。日本からの DCVAS の症例登録が重要である。

F. 研究発表

論文発表

1. Fujimoto S, Kobayashi S, Suzuki K. Epidemiology and classification of vasculitis-international comparative study and latest international trend. Nihon Jinzo Gakkai Shi. 2014;56(2):80-6.

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.

書籍

1. 小林茂人、強直性脊椎炎. 今日の診断指針. 金澤一郎、永井良三、医学書院. 東京 2015:1310-1311

2. 小林茂人. 骨・関節疾患に対する扁桃摘出術の有効性は? EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療 2015-2016. 池田勝久、武田憲昭、香取幸夫、原渕保明、丹生健一編、中外医学社. 東京 2015:368-372

総説

1. 小林 茂人 脊椎関節炎の病態・診断・治療 : 強直性脊椎炎. 分子リウマチ治療2015; 8(4):184-190.

2. 小林 茂人. ロコモティブシンドロームのすべて、ロコモティブシンドロームを構成する疾患 関節リウマチとその関連疾患 その他のリウマチ性疾患. 日本医師会雑誌 2015;144. S214-S216.

3. 小林 茂人. 内科(リウマチ・膠原病)からみた皮膚血管炎・血管障害の臨床. 日本皮膚科学会雑誌2015;125(4):725.

4. 小林 茂人, 木田 一成. 高齢者のリウマチ性疾患-診断や治療における注意点. 巨細胞性動脈炎. リウマチ科 2015;53:39-46.

5. 小林 茂人, 木田 一成. 反応性関節炎 (ReA) (ライター症候群). 日本臨床 別冊 新領域別症候群シリーズ No. 34 免疫症候群 第2版 2015; 34:694-697. 学会発表

1. 立山 香織, 岸部 幹, 森田 由香, 吉田 尚弘, 國本 泰臣, 松井 隆道, 坂口 博史, 岡田 昌浩, 渡辺 毅, 稲垣 彰, 小林 茂人, 飯野 ゆき子, 村上 信五, 高橋 晴雄, 東野 哲也, 原渕 保明, 日本耳科学会 ANCA 関連血管炎性中耳炎全国調査ワーキンググループ. 発症型別にみた ANCA 関連血管炎性中耳炎の臨床的特徴と経過. Otology Japan 2015 ; 25 (4) : 565

2. 多田 久里守, 林 絵利, 小笠原 倫大, 山路 健, 田村 直人, 小林 茂人, 井上 久, 高崎 芳成. その他の膠原病 TNF 阻害薬の変更を行った強直性脊椎炎患者 4 例の解析. 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 59 回 2015; 369.

3. 土屋 尚之 長谷部 成美, 日高 操希, 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, 槇野 博史,

有村 義宏, 針谷 正祥, 川崎 綾. ANCA 関連血管炎の Update 日本人集団における ANCA 関連血管炎の遺伝素因. 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 59 回 2015:222.

4. 谷口 義典, 小林 茂人, 公文 義雄, 寺田 典生, 岸本 暢将. 脊椎関節炎の Update(診断と治療) 脊椎関節炎の最新治療薬の話題. 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 59 回 2015:189.

5. 岸本 暢将, 小林 茂人, 谷口 義典, 富田 哲也, 岡田 正人. 脊椎関節炎の Update(診断と治療) 診断・分類基準の進歩と問題点 誤りやすい症状の注意. 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 59 回 2015:188.

6. 小林 茂人. 内科(リウマチ・膠原病)からみた皮膚血管炎・血管障害の臨床. 日本皮膚科学会雑誌 2015;125(4):725.

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

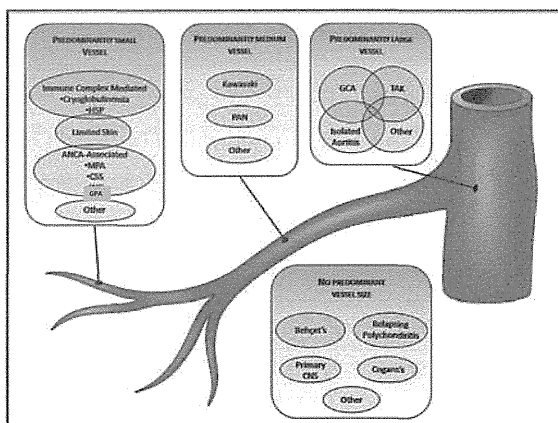


図 1. 血管炎の分類法 (案) (DCVAS による)

DCVAS 2015年9月地域別の登録状態

| PARTICIPANT ENROLMENT as of September 2015 | | | |
|--------------------------------------------|-------------|--------------------------|----------------------|
| | Total sites | Total patients recruited | % patients recruited |
| Europe | 66 | 3314 | 62% |
| North America | 22 | 1103 | 21% |
| Rest of world | 40 | 936 | 17% |
| TOTAL | 128 | 5353 | 3月は4932症例 |

図 2. 現在の登録症例と地域別登録症例数

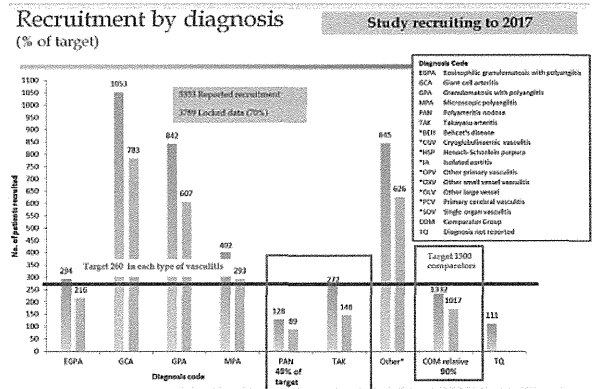


図 3. 疾患別登録数の現状 : PAN, TAK および対象症例の登録が必要である.

VASCULITIS CLINICAL RESEARCH INVESTIGATORS MEETING

Saturday November 7, 2015: 12:00 PM – 5:00 PM

San Francisco, CA, USA

CHAIR: PETER A. MERKEL

WELCOME AND INTRODUCTIONS

- 1) Update on ACR-EULAR Diagnosis and Classification Study (DCVAS) and PedsVAS
 - 2) Update on studies of the Japanese Research Committee on Intractable Vasculitides
 - 3) Update on current trials of the French Vasculitis Study Group
 - 4) Update on trials of the Vasculitis Clinical Research Consortium:
 - i) VCRC trial of abatacept for LVV (AGATA)
 - ii) VCRC trial of prednisone in GPA (TAPIR)
 - iii) VCRC trial for cutaneous vasculitis (ARAMIS)
 - iv) VCRC study of gene expression in cutaneous vasculitis (CUTIS)
 - 5) VCRC-EUVAS collaborative trials:
 - i) Plasma exchange in AAV (PEXIVAS)
 - ii) Rituximab for maintenance in AAV (RITAZAREM)
 - iii) Abatacept for GPA (ABROGATE)
 - 6) Update on other VCRC activities
 - 7) Update on other activities of the European Vasculitis Society (EUVAS)
 - 8) Other multicenter projects
 - a) Trial of trafermin (genetical recombination) gelatin hydrogel for osteonecrosis (TRION)
 - b) Vascular ultrasound in patients suspected of having giant cell arteritis (EUREKA)
 - 9) Industry-sponsored, multi-centered clinical trials:
 - i) Tocilizumab for giant cell arteritis (GiACTA)
 - ii) Sirukumab for giant cell arteritis (SIRRESTA)
 - iii) Apremilast for Behçet's syndrome (RELIEF)
 - iv) Mepolizumab for EGPA (MIRRA)
 - v) CCX 168 (CSA inhibitor) for ANCA-associated vasculitis (CLASSIC and CLEAR)

b) Group discussion of current status/opportunities for trials in vasculitis
 - 10) Upcoming vasculitis research meetings
 - a) 18th International Vasculitis & ANCA Workshop–Tokyo, Japan, March 25-28, 2017
 - b) 17th International Conference on Behçet's Disease–Matera, Italy, September 15-17, 2016
 - c) 2nd Symposium and Imaging Workshop for PMR/GCA/LVV–Southend, UK March 10-13, 2016
- COFFEE/TEA BREAK**
- 11) The Vasculitis Patient-Powered Research Network
 - 12) Update on Vasculitis Registries
 - a) The V-PPRN-VCRC Vasculitis Pregnancy Registry
 - b) The VCRC Patient Contact Registry
 - c) BrainWorks Database
 - d) UK and Ireland Vasculitis Registry (UKIVAS)
 - e) Turkish Takayasu's Arteritis Registry
 - 13) OMERACT Vasculitis Working Group Activities
 - 14) Updates on multi-centered genetic studies: AAV, GCA, TAK, EGPA, others
 - 15) General discussion and proposals/ideas for new studies
- CLOSE**



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

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

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

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 特任講師

【研究要旨】 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、研究結果を英文誌へ投稿中である。

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。再発にかかわる因子については比例ハザードモデルを用いて多変量解析をおこなった。

（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：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。PR3-ANCA 陽性例にしぼった解析（日本人 50 例、イギリス人 109 例）では、発症年齢と肺病変合併割合の有意差が消失した。
- PR3-ANCA 陽性の典型的な GPA に限定すれば、過去の MPA に関する研究で見られたような phenotype の大きな地域差は認めなかった。
- D. 健康危険情報：該当なし
- E. 研究発表：英文誌へ投稿中 (the Journal of Rheumatology)
- 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 27 年度終了報告書

診療ガイドラインの評価・検討と普及に関する検討

| | | | |
|-------|------|-------------------------------|-----|
| 研究分担者 | 高崎芳成 | 順天堂大学医学部 膠原病内科 | 教授 |
| | 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 |
| | 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 | 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 |
| | 中岡良和 | 国立循環器病センター血管生理学部 | 部長 |
| | 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 |
| 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、本研究の各分科会で検討されたガイドライン（GL）の評価及び意見を統合し、整合性のある診療 GL の普及をバックアップすることを目的とする。ANCA 関連血管炎（AAV）の GL としては、過去に血管炎症候群の診療 GL（循環器病の診断と治療に関する GL、2006-2007 年度合同研究班報告、JCS 2008）、AAV の診療 GL（2014 改訂版、厚労省研究班）、エビデンスに基づく進行性腎障害診療 GL（2014、厚労省研究班）が本邦で策定されている。本年度は、AAV の診療機会の多い膠原病、腎臓、呼吸器内科専門医を対象に、これらの GL に対する意識調査を Web 上で行った。その結果、AAV 診療医はその専門にかかわらず、本班会議で作成された AAV の診療 GL 2014 改訂版を最も参考に行っているが、診療科間で寛解導入プロトコル、ステロイド・免疫抑制薬の使用法に関し意見が異なる場合があることが判明した。同時に、学会内のシンポジウムで共通 GL を横断的にディスカッションすることで AAV の標準的な治療方針をより共有できる可能性が示唆されたため、来年度の日本リウマチ学会総会において、共同シンポジウムの開催を設定した。また、一般医および患者を含む国民の血管炎に対する知識を広める目的で本研究班のホームページを立ち上げた。

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。

2) 最も参考に行っている 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。

B. 研究方法

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。

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。

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。今回のアンケートにおいても無記名

であり、患者情報も含まないため、倫理面での問題は存在しない。

C. 研究結果

1. AAVガイドラインのアンケート調査。

12月上旬までに338名(17.3%)から回答を頂いた。所属機関の内訳は、大学病院医師が199名(58.9%)、一般病院医師が121名(35.8%)と大部分であった。また専門とする診療科は、リウマチ・膠原病内科145名(43.2%)、腎臓内科106名(31.4%)、呼吸器内科53名(15.7%)、その他34名(9.7%)であった。診療経験年数は73.1%が20年以上で、所属診療科におけるAAVの診療実績は31例以上が41.1%、11例以上が30.8%であった。このバックグラウンドから、本邦におけるAAV診療の指導的立場に立っている機関および医師が本アンケートに参加されたと考えられる。

3つのGLの存在についてはAAVの診療GL(2014)、エビデンスに基づく進行性腎障害診療GL(2014)、血管炎症候群の診療GL(2008)の順に認知度が高かったが、最も参考にしていないGLをあげてもらくと、AAVの診療GL(2014)が最多であった(図A、63.4%)。どのGLも参考にしていないという医師が少数存在したが、その理由としては「ケースバイケースで考えるしかない」「(海外のGLなど)他の文献を参考している」という回答が多く、既存のGLに対する批判は少なかった。

次に、診療に際し他科と相談したことがある医師を調べると265名であり、AAVの診療経験のある医師の84.3%を占めた。しかし他科と意見が異なると感じたことのある医師が188名(70.9%)おり、そのポイントは、免疫抑制薬の使用法(79.3%)、ステロイドの使用法(64.4%)、寛解導入プロトコール(59.0%)の順に多かった(図B)。一方で、副反応に対する考え方、難治性の考え方、疾患活動性に対する考え方はほぼ共通していた。またリウマチ・膠原病内科の医師で他科と意見が違ふことがあると答えた98名を対象として最も意見の異なる診療科を聞いたところ、腎臓内科が66.3%、呼吸器内科が23.2%であったが、意見の異なるポイントは、その両方の診療科に対して明らかな差はなかった。なお、AAV診療に関する考え方の相違を補正する工夫として、GLを共通化させ学会内で横断的に討議することが重要との意見が多かった(図D)。

今回のアンケートは、現在班会議で進行している新しいGLの作成に関して助言を加えるものではない。本班会議に所属する膠原病内科・腎臓内科・呼吸器内科医師が一定以上の同意度を示し作成した3

科共通の診療GLを、今後いかに普及させるかを目的としたものである。実際のところ、班員は血管炎における診療・研究の専門医が中心であるが、今回の研究から都市部や大学病院医師のみならず地方またはAAVを診療する一般医においても、免疫抑制薬やステロイド治療について、他科との意見の相違の存在が明らかになったことは興味深い。またそれは血管炎の生命予後に直接的に関連する寛解導入プロトコールにおける治療であろうと推測される。もちろん、専門領域のちがいや薬剤に対する考え方の違いはやむを得ないと考えられる。しかし腎臓内科や呼吸器内科医も当班で作成されたAAVの診療GL(2014改訂版)を最も参考にしており、意見が異なる理由として「使用しているGLが異なるため」をいう考え(図C)は膠原病内科医の誤解である。

2016年の日本リウマチ学会総会・学術集会で共同シンポジウムが開催される予定となっているが、むしろ班員以外でAAVを多く診療している医師に参加してもらい、かつ可能な限り横断的にディスカッションすることで、本邦のAAV診療が標準化されうると考えられる。

なお今回は中間報告であるが、アンケートに回答いただけた医師数が少ないこと、電子メールを利用して行った都合上、評議員(代議員)のみの回答となっていること、さらには神経内科、アレルギー科、耳鼻科などAAVに関連する療科のすべてを網羅したのではないことは、結果を解釈する上で考慮すべきである。

今回のアンケートは、現在班会議で進行している新しいGLの作成に関して助言を加えるものではない。本班会議に所属する膠原病内科・腎臓内科・呼吸器内科医師が一定以上の同意度を示し作成した3科共通の診療GLを、今後いかに普及させるかを目的としたものである。実際のところ、班員は血管炎における診療・研究の専門医が中心であるが、今回の研究から都市部や大学病院医師のみならず地方またはAAVを診療する一般医においても、免疫抑制薬やステロイド治療について、他科との意見の相違の存在が明らかになったことは興味深い。またそれは血管炎の生命予後に直接的に関連する寛解導入プロトコールにおける治療であろうと推測される。もちろん、専門領域のちがいや薬剤に対する考え方の違いはやむを得ないと考えられる。しかし腎臓内科や呼吸器内科医も当班で作成されたAAVの診療GL(2014改訂版)を最も参考にしており、意見が異なる理由として「使用しているGLが異なるため」をいう考え(図C)は膠原病内科医の誤解である。

2016年の日本リウマチ学会総会・学術集会で共同シンポジウムが開催される予定となっているが、むしろ班員以外でAAVを多く診療している医師に参加してもらい、かつ可能な限り横断的にディスカッションすることで、本邦のAAV診療が標準化されうると考えられる。

なお今回は中間報告であるが、アンケートに回答いただいた医師数が少ないこと、電子メールを利用して行った都合上、評議員（代議員）のみの回答となっていること、さらには神経内科、アレルギー科、耳鼻科などAAVに関連する療科のすべてを網羅したものではないことは、結果を解釈する上で考慮すべきである。

2. 日本リウマチ学会との共同シンポジウム

日本リウマチ学会プログラム委員会と協議の結果、4月21-23日、パシフィコ横浜にて開催される第60回日本リウマチ学会総会・学術集会において血管炎治療のガイドラインに関する班会議・日本リウマチ学会合同シンポジウムが開催されることが決定した。120分の時間枠で1) 大型血管炎の治療ガイドライン（大阪大学 中岡良和 助教）、2) ANCA関連血管炎のガイドライン（東京女子医大 針谷正祥 教授）、3) リツキシマブによる新規治療（東京医科歯科大学 長坂憲治 准教授）、4) 血管炎ガイドラインのアンケート調査結果（和歌山大学 藤井隆夫 教授）、5) パネルディスカッション（腎臓学会 杏林大学 要 伸也 教授、皮膚科学会 聖マリアンナ医科大学 川上民裕 准教授、耳鼻科学会 旭川医科大学 原渕保明 教授）のプログラムにて討議する。

3. 難治性血管炎に関する調査研究班のホームページ

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 (<http://www.vas-mhlw.org>) を立ち上げた。今後、各疾患につき、医家向けおよび患者向けのページを早急に立ち上げる計画が進展している。それにより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思われる。

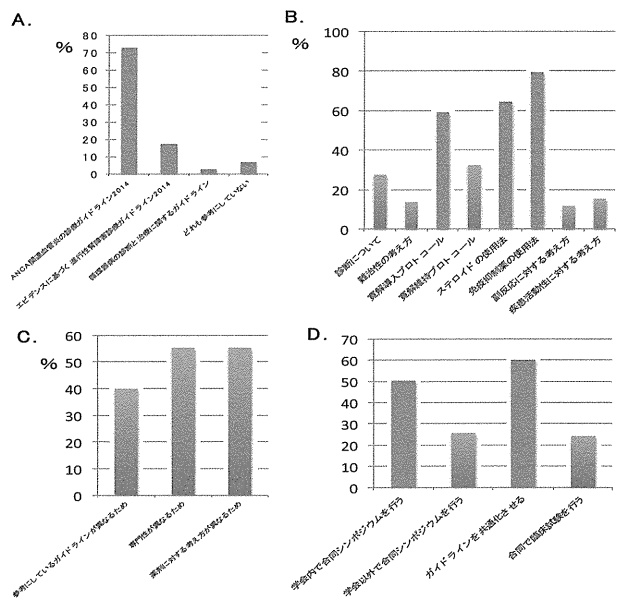


図. 診療ガイドラインに関するアンケート結果

A. 最も参考にしてしているガイドラインを調べた。診療科に関わらず、本班会議で作成・改訂されたANCA関連血管炎（AAV）の診療ガイドライン（2014）が最多であった。

B. 今までに、AAVの診療に関して他科と相談したことのある医師で、かつ他科と意見が異なっていたことがあると答えた265名で、異なるポイントを調べた。

C. AAV診療に関して意見が異なる理由。専門性の違いと同時に薬剤に対する考え方の違いがあげられた。

D. 上記の意見のくい違いを少なくするために工夫すべき点を調べた。ガイドラインを共通化させて、それを学会内で横断的にディスカッションすることが重要であることが示唆された。

- [研究班ご紹介](#)
- [班長ご挨拶](#)
- [研究班班員一覧](#)
- [活動予定・報告](#)
- [研究班の実績](#)



血管炎は全身性血管炎とも呼ばれ、原因不明で、まだ治療法が確立していない病気です。血管炎の患者さんは少なく、この病気は医療に係る方々や一般の方々にまだよく知られていません。厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班は、多くの国民の皆さんや患者さん、医療に携わっている方々に、新しい情報をお届けし、血管炎をより正確に知っていただくため、診療に役立てていただくため、そして患者さんが前向きな気持ちで毎日を過ごせるように活動をしています。

ニュース・トピックス

一覧 ▶

- 2015年12月09日
[The 18th International Vasculitis & ANCA Workshop 2017\(第18回国際血管炎・ANCA学会\)](#)
- 2015年12月09日
[平成27年12月11日\(金\) 血管炎関連3班合同班会議](#)

研究代表者
有村 義宏 [ご挨拶 ▶](#)

血管炎各疾患の解説

[→ 医療従事者向け](#)

[→ 一般向け](#)

関連機関・リンク

[難病情報センター](#)

[厚生労働省 難病対策](#)

The 18th

- [研究班ご紹介](#)
- [班長ご挨拶](#)
- [研究班班員一覧](#)
- [活動予定・報告](#)
- [研究班の実績](#)

トップ > 班長ご挨拶

班長ご挨拶



血管炎は全身性血管炎とも呼ばれ、原因不明で、まだ治療法が確立していない病気です。血管炎の患者さんは少なく、この病気は医療に係る方々や一般の方々にまだよく知られていません。本班の目的は、全身性血管炎をより早く正確に診断し、有効な治療を行うための診療指針(ガイドライン)を作ること、この病気について、医療に携わっている方々や患者さん、そして多くの国民の方々に知っていただくことです。

血管は、心臓を出て枝分かかれを繰り返して、すべての内臓や皮ふに血液を送っています。この血管に病気が起こるのが血管炎です。この血管炎では、ふだん細菌などの外敵から体を守っている免疫細胞(好中球、リンパ球など)などが、自分自身の血管を攻撃してしまう自己免疫というメカニズムが関係していると考えられています。実は、この血管炎というのはひとつの病気ではなく、いくつかの病気をひとまとめにした言葉です。血管炎は太い血管に病気が起きる大型血管炎と、中型や小型の血管に病気が起きる中・小型血管炎に分けられます。大型血管炎には、高安静脈炎、巨細胞性動脈炎、中小型血管炎には川崎病、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症などの病気が含まれています。

血管炎は、さまざまな臓器に起こるので、いろいろな専門科の医師が診察しています。このため、本班は、血管炎診療に携わる多くの領域(リウマチ・膠原病内科、腎臓内科、循環器内科、呼吸器内科、神経内科、眼科、耳鼻咽喉科、皮膚科、心臓血管外科、病理など)の医師・研究者により構成されています。現在、血管炎の診療や研究を専門とする大学病院など全国52の施設から89人(班員)のエキスパートが参加してオールジャパン体制で研究をおこなっています。

研究代表者
有村 義宏 [ご挨拶 ▶](#)

血管炎各疾患の解説

[→ 医療従事者向け](#)

[→ 一般向け](#)

関連機関・リンク

[難病情報センター](#)

[厚生労働省 難病対策](#)

The 18th
International Vasculitis &
ANCA Workshop

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 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------|---------|------|
| Hirayama K, Kobayashi M, Usui J, Arimura Y, Sugiyama H, Nitta K, Muso E, Wada T, Matsuo S and Yamagata K on behalf of the Japanese RPGN Study Group of Progressive Renal Disease | Pulmonary involvements of anti-neutrophil cyto-plasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan. | Nephrol Dial Transplant(2015) | 30 | i83-i93 | 2015 |
| 有村義宏 | 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 | 科学評論社 | 63(3) | 239-245 | 2015 |
| 有村義宏 | ANCA関連血管炎. ANCA関連血管炎 | 呼吸器内科 | 27(4): | 287-292 | 2015 |
| 有村義宏 | 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 | 診断と治療 | 103(5) | 649-654 | 2015 |
| 有村義宏 | 好酸球浸潤と膠原病.-好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を含む. | 成人病と生活習慣病 | 45(7) | 857-863 | 2015 |
| 有村義宏 | 血管炎症候群 | リウマチ科 | 54(1) | 31-41 | 2015 |
| 有村義宏 | 血管炎症候群 | 炎症と免疫 | 23(6) | 32-36 | 2015 |
| 有村義宏 | 顕微鏡的多発血管炎. 免疫症候群(第2版) —その他の免疫疾患を含めて—. | 別冊 日本臨床 | 34 | 777-783 | 2015 |
| Tezuka D, Haraguchi G, Inagaki H, Isobe M | Progression of thrombogenesis in large coronary aneurysms during anticoagulant therapy in a Buerger's disease patient. | BMJ Case Reports | 10 | 9945 | 2013 |
| 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. | Plos One | publisehd on line | | 2015 |

| | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-----------|----------|
| 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 | 2226-2232 | 2015 |
| 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 | publisehd on line | | 2015 |
| 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 |
| 手塚大介、磯部光章 | 高安動脈炎 | Heart View | 11月増刊号 | 70-73 | 2015 |
| 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. | 132 (18) | 1701-1709 | 2015 Nov |
| 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 Clq expression. | Sci Rep | 25 | 14453 | 2015 |