

Fig. 3 Cumulative overall survival rates in MPA and GPA patients and among the four EUVAS-defined disease severity types. **a** Survival rates in MPA and GPA patients. **b** Survival rates among patients with the four types of EUVAS disease severity. Cumulative survival rates at 24 months are shown at the end of the survival curve for each group. *GPA* granulomatosis with polyangiitis, *MPA* microscopic polyangiitis

Discussion

This is the first prospective cohort study comparing the responses of current immunosuppressive therapy in Japanese patients between the two major AAV diseases, MPA and GPA, in clinical practice. In our cohort, the patients had been enrolled from 22 tertiary care institutions in Japan. The majority was positive for MPO-ANCA and diagnosed with MPA, which is in contrast with AAV patients in western countries who are characterized by a predominance of PR3-ANCA and GPA. In addition, although the EULAR recommendations and

the BSR guidelines recommend the concomitant use of CY as induction therapy for severe or generalized AAV [7, 8], concomitant CY was used in only 31 % of MPA patients and 60 % of GPA patients during remission induction, and these rates were apparently lower than those reported in western observational studies (76–82 %) [15–17]. In previous studies, CY was not frequently used in Japan for patients with MPA/RLV, because these patients often present with progressive renal impairment at advanced ages and are thereby considered at high risk for severe infections [15, 18].

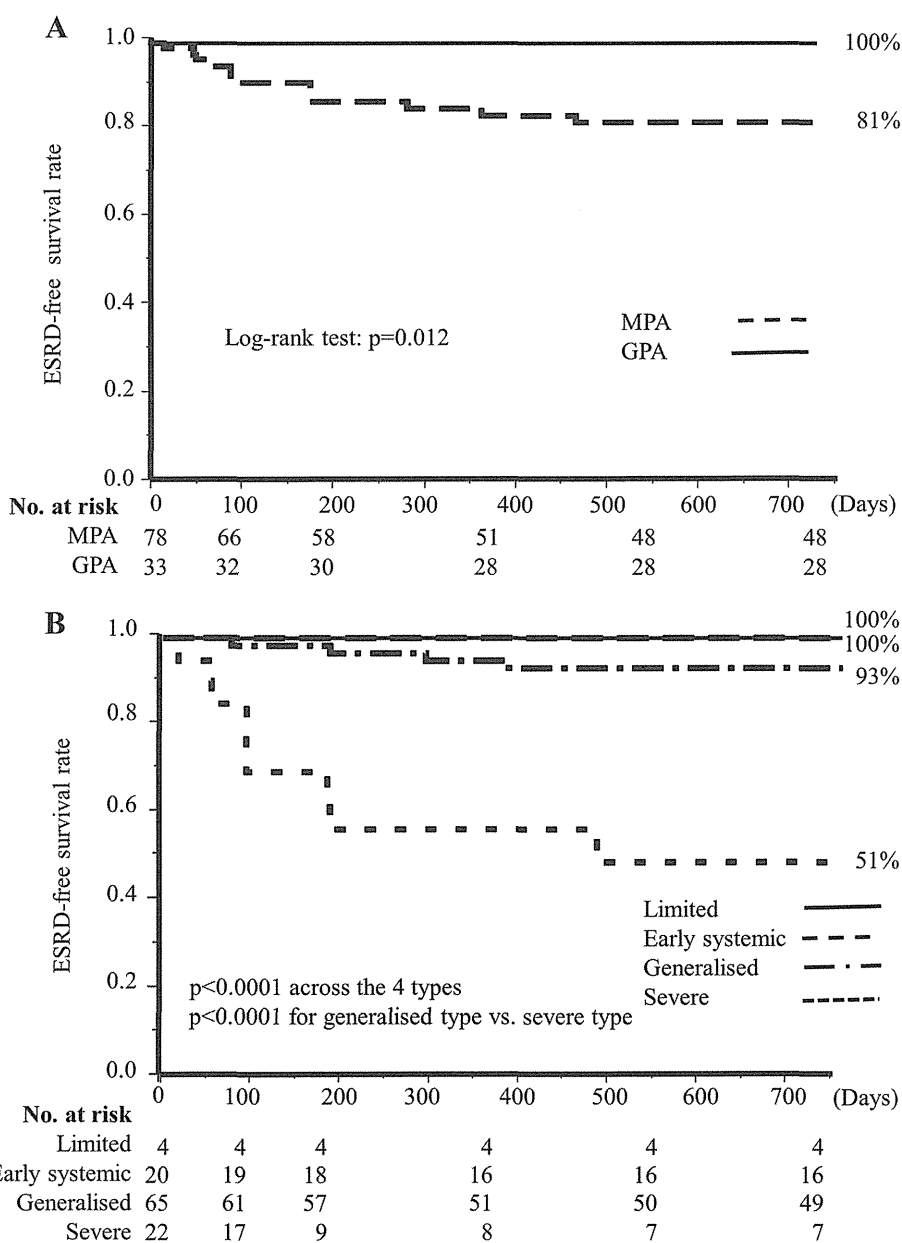


Fig. 4 Cumulative ESRD-free survival in MPA and GPA patients and among the four EUVAS-defined disease severity types. **a** ESRD-free survival rates in MPA and GPA patients. **b** ESRD-free survival rates among patients with the four types of EUVAS disease severity. Cumulative ESRD-free survival rates at 24 months are shown at the end of the survival curve for each group. ESRD end-stage renal disease, GPA granulomatosis with polyangiitis, MPA microscopic polyangiitis

In this study, we found that remission rates (BVAS of 0 on two occasions at least 1 month apart) at 6 months were 85 % for MPA and 87 % for GPA, whereas GC remission rates (BVAS of 0 plus PSL of ≤10 mg/day) were 40 % for MPA and 39 % for GPA. In patients with generalised or severe type diseases, remission rates at month 6 were 84 % for MPA and 83 % for GPA. Time to remission was similar between MPA and GPA patients, and almost all enrolled patients achieved remission at least once during the observation period. These results are

probably comparable with the results reported in RCTs conducted in Europe [19, 20]. In the CYCAZAREM trial [19], 155 patients with generalised GPA and MPA received oral CY and PSL for at least 3 months, and patients who achieved remission by 6 months were assigned to treatment with azathioprine or oral CY. A total of 144 of 155 patients (93 %) achieved remission with a BVAS of 0 by 6 months. In the CYCLOPS trial [20], where 149 patients with generalised GPA and MPA received intravenous pulses of CY or oral CY for at least

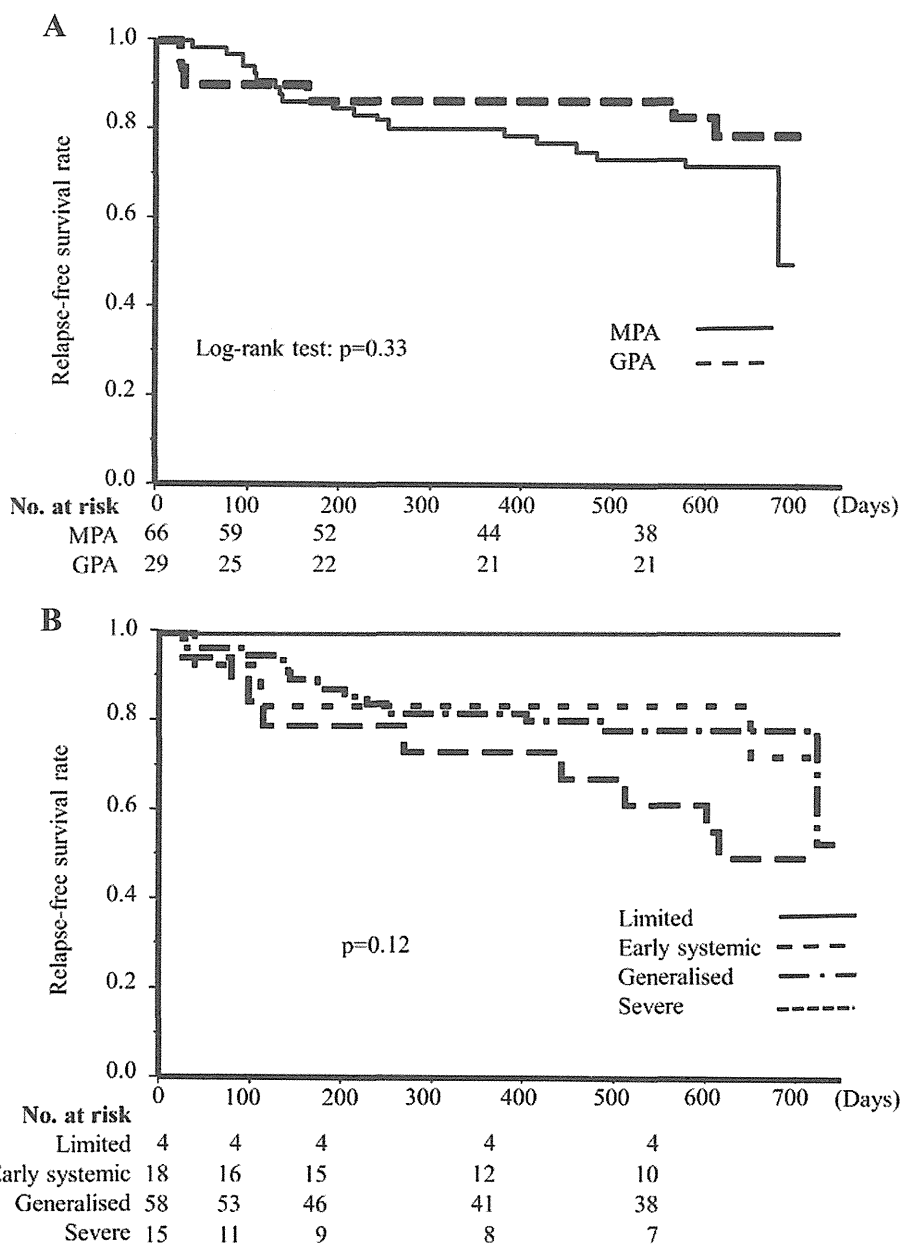


Fig. 5 Relapse-free survival in MPA and GPA patients and among the four EUVAS-defined disease severity types. **a** Relapse-free survival rates in MPA and GPA patients. **b** Relapse-free survival rates among patients with the four types of EUVAS disease severity. *GPA* granulomatosis with polyangiitis, *MPA* microscopic polyangiitis

3 months, 131 patients (78.9 %) achieved remission by 9 months.

Fourteen of 78 MPA patients and two of 33 GPA patients died during the 24-month observation period. The mortality rate of 14 % in our cohort appears to be slightly higher than the rates found in the European RCTs. For example, eight deaths in 155 patients (5 %) within 18 months and 14 deaths in 149 patients (9 %) within 18 months were reported in the CYCAZAREM and CYCLOPS trials, respectively [19, 20]. This difference

may be partly attributable to the fact that the mean age at the first presentation was higher in our cohort (71 years for MPA and 64 years for GPA) and a higher proportion of patients with EUVAS-defined severe type disease were enrolled in our study (20 %). The latter possibility is supported by the high mortality (35 deaths in 137 patients; 26 %) demonstrated in the MEPEX trial that selectively included severe type MPA and GPA patients. It is intriguing that the MEPEX trial included more than twice as many MPA patients as GPA patients, similar to our study. A

recent comparison of MPA patients between Japan and Europe showed no difference in cumulative patient survival [12, 15]. Thus, these results suggest that MPA may have a worse vital prognosis than GPA, at least in part due to the effects of age at onset.

Further, a marked difference between patients with MPA or GPA in our cohort was found in terms of renal failure. During the observation period, 13 ESRDs occurred in MPA patients, whereas no ESRDs were reported in GPA patients, clearly indicating that ESRD-free survival is much worse with MPA. In agreement with this finding, a retrospective analysis of a large-scale AAV patient database demonstrated that MPO-ANCA-positive patients presented with worse renal function and higher levels of proteinuria, probably due to advanced chronic damage with a smoldering clinical course, than PR3-ANCA-positive patients [21]. Hauer et al. [22] reported that the glomerular filtration rate (GFR) at entry and predominantly chronic renal lesions were potent predictors of the GFR at 18 months in ANCA-associated glomerulonephritis. In the present study, MPA patients had a lower average estimated GFR than GPA patients (38 versus 52 ml/minute/1.73 m²). These data would explain the significant difference in ESRD-free survival between MPA and GPA patients in our cohort.

The relapse rate of 23 % in our cohort was similar to the rate reported recently in China (32.7 %) [23] but was lower than the rates reported previously in western countries (45–76 % at 6 months and 38 % at 1 year) [24, 25]. The higher relapse-free survival rates in our cohort and the Chinese cohort may be related to the predominance of MPO-ANCA positivity in Asian patients with AAV, because MPO-ANCA-positive AAV patients relapse less frequently than PR3-ANCA-positive patients [16]. There is also a possibility that relatively slow tapering of GC contributed to a higher relapse-free survival in this study. Although the British clinical guideline recommends rapid tapering of PSL to 15 mg/day after 3 months of treatment [8], more than half of our patients were still taking ≥ 15 mg/day PSL at month 3. However, it is highly controversial whether fast tapering of GC is associated with increasing risk of relapse in AAV patients. While some studies supported this notion [26, 27], it has recently been demonstrated that GC therapy beyond 6 months is associated with a greater risk of infections, but not with a decreased risk of relapse [24]. The incidence of SIs in the present study was notably higher than those in previous observational studies from European countries [24, 28]. The high incidence of SIs may relate to this slow tapering of GC. On the contrary, VDI scores were comparable with previous RCTs [29].

Our study has several limitations. First, institutional bias should be considered, because this study was performed in university and referral hospitals in Japan.

Because the participating institutions enrolled all patients with newly diagnosed AAV, the selection bias in each institute was low. Second, we could not perform multistratified or multivariate analysis for outcomes because of the small sample size. In addition, we could not perform sufficient comparisons between MPO-ANCA-positive and PR3-ANCA-positive patient groups, because there are few numbers of PR3-ANCA-positive patients in this cohort and the observational period was short. This problem will be solved in the future by combination with another large-scale cohort study of Japanese patients with AAV that is currently ongoing. Third, the 2-year observation period could be too short to evaluate the relapse rates of the disease. Fourth, our effectiveness data may be affected by indication bias because treatments were determined at the discretion of the attending physicians. More sophisticated statistical methods should be employed to overcome this bias with a larger number of patients.

Conclusions

The majority of Japanese patients with MPA and GPA received treatment with high-dose GC and limited CY use, and showed high remission and relapse-free survival rates but low GC remission rates in clinical practice. Further studies are needed to optimize treatment for Japanese patients with AAV, who exhibit different clinical characteristics than patients in western countries in terms of genetic backgrounds, disease categories, and ANCA serology.

Abbreviations

AAV: Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; ANCA: Antineutrophil cytoplasmic antibody; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; CY: Cyclophosphamide; EGPA: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; EMEA: European Medicines Agency; ESRD: end-stage renal disease; EULAR: European League Against Rheumatism; EUVAS: European Vasculitis Study Group; GC: Glucocorticoids; GFR: Glomerular filtration rate; GPA: Granulomatosis with polyangiitis; ILD: Interstitial lung disease; MPA: Microscopic polyangiitis; MPO: Myeloperoxidase; PR3: Peroxidase-3; PSL: Prednisolone; RCT: Randomized controlled trial; RemIT-JAV: Remission Induction Therapy in Japanese patients with ANCA-associated Vasculitides; RLV: renal-limited antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; SI: Serious infection; VDI: Vascular Damage Index.

Competing interests

MH has received research grants from Teijin Pharma, Ltd and received research grants and/or honoraria from Abbott Japan Co., Ltd, Astellas Pharma Inc., Bristol-Myers Squibb K.K., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, Eisai Co., Ltd, Janssen Pharmaceutical K.K., Mitsubishi Tanabe Pharma Co., Santen Pharmaceutical Co., Ltd, Takeda Pharmaceutical Co., Ltd, Teijin Pharma, Ltd, and Pfizer Japan Inc. TF has received research grants from Abbott Japan Co., Ltd, Astellas Pharma Inc., Bristol-Myers Squibb K.K., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, Daiichi-Sankyo Pharmaceutical Co. Ltd, Eisai Co., Ltd, Mitsubishi Tanabe Pharma Co., Takeda Pharmaceutical Co., Ltd, and Pfizer Japan Inc. YT has received research grants from Asahi Kasei Pharma Co., Astellas Pharma Inc., AstraZeneca K.K., Bristol-Myers Squibb K.K., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, Daiichi-Sankyo Pharmaceutical Co. Ltd, Eisai Co., Ltd, Mitsubishi Tanabe Pharma Co., MSD K.K., and Santen Pharmaceutical Co., Ltd. KA has received research grants from Astellas Pharm Inc. and Chugai Pharmaceutical Co. Ltd, and received honoraria from AbbVie Inc., Astellas Pharm Inc., Bristol-Myers Squibb, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd, Mitsubishi Tanabe Pharm Co., and

Pfizer Japan Inc. YM has received research grants from Japan Blood Products Org., Taisho Toyama Pharmaceutical Co., Ltd, and Nippon Kayaku Co., Ltd; received honoraria from Takeda Pharmaceutical Co., Ltd, AbbVie Inc., Janssen Pharmaceutical K.K., and UCB Japan Co., Ltd; and received research grants and honoraria from Astellas Pharma Inc., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, Ono Pharmaceutical Co., Ltd, Mitsubishi Tanabe Pharma Co., Teijin Pharma, Ltd, and Eisai Co., Ltd. HM is a consultant for AbbVie, Astellas, and Teijin; receives speaker honoraria from Astellas, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Daiichi Sankyo, Dainippon Sumitomo, Kyowa Hakko Kirin, MSD, Novartis, Pfizer, Takeda, and Tanabe Mitsubishi; and receives grant support from Astellas, Boehringer-Ingelheim, Daiichi Sankyo, Dainippon Sumitomo, Kyowa Hakko Kirin, Mochida, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Takeda, and Tanabe Mitsubishi. The remaining authors state that they have no competing interests.

Authors' contributions

KS was responsible for conception and design, data collection and analysis, and manuscript writing. MY was responsible for conception and design, data collection and analysis, and critical revision. MH was responsible for conception and design, data collection and analysis, and critical revision. TF was responsible for conception and design, data collection and analysis, and critical revision. YT was responsible for data collection and interpretation, and critical revision. KA was responsible for data collection and interpretation, and critical revision. SF was responsible for data collection and interpretation and critical revision. EM was responsible for data collection and interpretation and critical revision. YM was responsible for data collection and interpretation and critical revision. YA was responsible for conception and design, data collection and analysis, and critical revision. HM was responsible for conception and design, data collection and analysis, and critical revision. All authors read and approved the final manuscript.

Authors' information

Research Committee of Intractable Vasculitides of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan – in addition to the authors, the following investigators and institutions participated in this study: Division of Endocrinology and Metabolism, Hematology, Rheumatology and Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kagawa University (Hiroaki Dobashi); Division of Rheumatology and Allergology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine (Hidehiro Yamada); Department of Nephrology (Kunihiro Yamagata) and Division of Internal Medicine (Satoshi Ito), Faculty of Medicine, University of Tsukuba; Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center (Sakae Homma); Division of Nephrology, Department of Laboratory Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Faculty of Medicine, Kanazawa University (Takashi Wada); Department of Clinical Pathology and Immunology, Kobe University Graduate School of Medicine (Shunichi Kumagai); Department of Nephrology and Endocrinology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo (Junichi Hirahashi); Division of Rheumatology, Department of Medical Oncology and Immunology, Nagoya City University Graduate School of Medical Science (Shogo Banno), Department of Bioregulatory Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine (Hitoshi Hasegawa); Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University (Wako Yumura); Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto Prefectural University School of Medicine (Hiroaki Matsubara); Division of Nephrology, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center (Masaharu Yoshida); Department of Dermatology, Kitasato University School of Medicine (Kensei Katsuoka); and Third Department of Internal Medicine, Division of Immunology and Rheumatology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu (Noriyoshi Ogawa).

Acknowledgements

This work was supported by grants from Research on Rare and Intractable Diseases, the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (nannti-ippann-004) and the study group for strategic exploration of drug seeds for ANCA-associated vasculitis and construction of clinical evidence from Japan Agency for Medical Research and development, AMED. The authors thank Keiko Hongo, Kumiko Muraki, Eri Katsuyama, Takayuki Katsuyama, Haruki Watanabe, Mariko Narazaki, Noriko Toyota, Yoshinori Matsumoto, Ryutarō Yamanaka, and Kouichi Sugiyama for their great assistance in data management.

This study was approved by the following ethical committees: Ethics Committee of the Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences; Medical Research Ethics Committee of Tokyo Medical and Dental University; Kyoto University Ethics Committee Review Board; Ethics Committee of Kagawa University; Ethics Committee of Juntendo University School of Medicine; Ethics Committee University of Tsukuba Hospital; Ethics Committee of St. Marianna University School of Medicine; Kanazawa University Ethical Committee; Ethics Committee of the University of Tokyo; Ethics Committee of Kyorin University School of Medicine; Saitama Medical Center Hospital Ethics Committee; Research Ethics Committee of the University of Miyazaki; local ethics committee of Toho University; Ethics Committee of Kobe University Hospital; Ethics Committee of Kitano Hospital, The Tazuke Kofukai Medical Research Institute; Shimane University Institutional Committee on Ethics; Ethics Review Committee of Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences; Ethics Committee of Ehime University Hospital; Ethics Committee of Jichi Medical University; Ethics Committee of Kyoto Prefectural University School of Medicine; Ethics Committee of Tokyo Medical University Hachioji Medical Center; Ethics Committee of Kitasato University Hospital; and Ethics Committee of Hamamatsu University School of Medicine.

Author details

¹Department of Medicine and Clinical Science, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan. ²Center for Rheumatology, Okayama Saiseikai General Hospital, 1-17-18 Ifuku-cho, Kita-ku, Okayama 700-8511, Japan. ³Department of Pharmacovigilance, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan. ⁴Department of Medicine and Rheumatology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan. ⁵Department of the Control for Rheumatic Diseases, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 54 Shogoin-Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan. ⁶Department of Internal Medicine and Rheumatology, Juntendo University School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8431, Japan. ⁷Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, 1981 Kamoda, Saitama 350-8550, Japan. ⁸Department of Hemovascular Medicine and Artificial Organs, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, 5200 Kiyotakecho Kihara, Miyazaki 889-1692, Japan. ⁹Center for Nephrology and Urology, Division of Nephrology and Dialysis, Kitano Hospital, Tazuke Kofukai Medical Research Institute, 2-4-20 Ohgimachi, Osaka 530-8480, Japan. ¹⁰Department of Rheumatology, Shimane University Faculty of Medicine, 89-1 Enya-cho, Izumo 693-8501, Japan. ¹¹Nephrology and Rheumatology, First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181-8611, Japan. ¹²Okayama University Hospital, 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan.

Received: 29 April 2015 Accepted: 9 October 2015

Published online: 02 November 2015

References

- Jennette J, Falk R, Bacon P, Basu N, Cid M, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1–11.
- Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:222–7.
- Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DR, Scott DG, et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1916–20.
- Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum.* 2000;43:414–9.
- Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Dobashi H, Takasaki Y, et al. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R101.

6. Liu LJ, Chen M, Yu F, Zhao MH, Wang HY. Evaluation of a new algorithm in classification of systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:708–12.
7. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:310–7.
8. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014.
9. Haubitz M, Frei U, Rother U, Brunkhorst R, Koch KM. Cyclophosphamide pulse therapy in Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant*. 1991;6:531–5.
10. Adu D, Pall A, Luqmani RA, Richards NT, Howie AJ, Emery P, et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM*. 1997;90:401–9.
11. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1997;40:2187–98.
12. Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, Ishizu A, Kobayashi S, Kumagai S, et al. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. *Mod Rheumatol*. 2012;22:394–404.
13. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:605–17.
14. ICH Steering Committee. ICH harmonized tripartite guideline. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting; 1994.
15. Furuta S, Chaudhry AN, Hamano Y, Fujimoto S, Nagafuchi H, Makino H, et al. Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan. *J Rheumatol*. 2014;41:325–33.
16. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3452–62.
17. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, Jennette JC, Falk RJ, Guillevin L, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2908–18.
18. Sugiyama K, Sada KE, Kurosawa M, Wada J, Makino H. Current status of the treatment of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17:51–8.
19. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadonienė J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*. 2003;349:36–44.
20. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:670–80.
21. de Jooode AA, Sanders JS, Stegeman CA. Renal survival in proteinase 3 and myeloperoxidase ANCA-associated systemic vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1709–17.
22. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noel LH, Waldherr R, et al. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int*. 2002;62:1732–42.
23. Li ZY, Chang DY, Zhao MH, Chen M. Predictors of treatment resistance and relapse in ANCA-associated vasculitis: a study of 439 cases in a single Chinese center. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1920–6.
24. McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, Jennette CE, Falk RJ, Nachman PH. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:240–7.
25. Walsh M, Flossmann O, Berden A, Westman K, Hoglund P, Stegeman C, et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:542–8.
26. Wada T, Hara A, Arimura Y, Sada KE, Makino H. Risk factors associated with relapse in Japanese patients with microscopic polyangiitis. *J Rheumatol*. 2012;39:545–51.
27. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1166–73.
28. Charlier C, Henegar C, Launay O, Pagnoux C, Berezne A, Bienvu B, et al. Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:658–63.
29. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Hoglund P, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:177–84.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



V. プログラム・抄録

血管炎関連3班合同班会議

【厚労省：難治性血管炎に関する調査研究班】

【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】

【AMED：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】

平成27年度 第1回班会議 プログラム

平成27年7月3日（金）

開会の辞

9：00－9：05

研究代表者 有村義宏

厚労省難治性血管炎に関する調査研究班

1. 研究班の活動報告

9：05－9：20

研究代表者 有村義宏

2. 分科会活動報告

I. 中・小型血管炎臨床分科会

9：20－9：35

分科会長 針谷正祥

II. 大型血管炎臨床分科会

9：35－9：50

分科会長 磯部光章

III. 国際協力分科会

9：50－10：00

分科会長 藤元昭一

IV. 臨床病理分科会

10：00－10：10

分科会長 石津明洋

V. 横断協力分科会

10：10－10：20

分科会長 高崎芳成

3. 各分科会会議

10：20－13：00

中・小型血管炎臨床分科会 606 会議室

大型血管炎臨床分科会 604 会議室

国際協力分科会 605 会議室

臨床病理分科会 607 会議室

横断協力分科会 608 会議室

～ お 昼 休 憩 ～

13：00－13：30

※尚、昼食時に605会議室にて「血管炎登録・ガイドライン作成・普及推進委員会」（研究代表者・各分科会長・事務局）を開催いたします。

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

- | | |
|--|------------------------------------|
| 1. 研究班の活動報告 | 13：30－13：45
研究開発代表者 有村義宏 |
| I. 全身性血管炎のシステマティックレビュー（SR）から見た我が国におけるリサーチアジェンダの検討－全体・年度計画 | 13：45－13：53
長坂憲治・本間 栄 |
| II. 寛解基準 全体・年度計画 | 13：53－14：01
佐田憲映・和田隆志 |
| III. 中小型血管炎研究のコホート有効性 全体・年度計画 | 14：01－14：17
佐田憲映・本間 栄・和田隆志・針谷正祥 |
| IV. 抗好中球細胞質抗体（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－胸部画像解析－ | 14：17－14：29
本間 栄 |
| V. PEXIVAS 試験（Plasma exchange and glucocorticoid in anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a randomized controlled trial） | 14：29－14：41
藤元昭一 |
| VI. リツキシマブ使用 ANCA 関連血管炎患者前向きコホート研究 | 14：41－14：49
長坂憲治 |
| VII. 日本人 ANCA 関連血管炎患者の健康関連 QOL についての検討 | 14：49－14：57
勝又康弘 |
| VIII. 日本人 ANCA 関連血管炎患者における医療経済学的検討 | 14：57－15：05
田中栄一 |
| IX. 戦略的病因・病態研究分科会オーバービュー抗ラクトフェリン抗体の病原性 | 15：05－15：15
石津明洋 |
| X. 高安動脈炎における感受性遺伝子 MLX の一塩基多型による発症・病状進展への寄与についての検討 | 15：15－15：25
磯部光章 |
| XI. 日本人集団における ANCA 血管炎関連遺伝子解析 | 15：25－15：35
土屋尚之 |
| XII. 血管炎の分子基盤解析 感受性因子の発現解析 | 15：35－15：45
宮崎龍彦 |
| XIII. AAV 患者好中球 NETs 放出能の病勢マーカーとしての有用性 | 15：45－15：55
駒形嘉紀 |
| XIV. 皮膚症状を伴う血管炎における自己抗体（抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体、抗 moesin 抗体等）の解析 | 15：55－16：05
川上民裕 |
| XV. （特別報告）バージャー病研究報告 | 16：05－16：10
種本和雄 |
| 2. 事務局より連絡 | 16：10－16：15
駒形嘉紀 |

AMED : 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

1. 研究班全体の目標と活動計画 16 : 30 - 16 : 45
研究開発代表者 針谷正祥 (東京医科歯科大学)
2. 分担研究の全体・年度計画
 - I. 顕微鏡的多発血管炎および多発血管炎性肉芽腫症に対するトシリズマブの探索的臨床研究と適応拡大に向けたロードマップ作成—全体・年度計画 16 : 45 - 17 : 05
針谷正祥・田中みち (東京医科歯科大学)
 - II. 大規模プロテオーム解析による新規活動性マーカーと治療標的蛋白の探索 全体・年度計画 17 : 05 - 17 : 13
長谷川 均 (愛媛大学)
 - III. マルティプレックス解析による治療標的分子同定 全体・年度計画 17 : 13 - 17 : 21
田中みち (東京医科歯科大学)
 - IV. 包括的ゲノム情報に基づくシーズ探索 全体・年度計画 17 : 21 - 17 : 29
土屋尚之 (筑波大学)
 - V. 網羅的遺伝子発現情報による治療反応性予測 全体・年度計画 17 : 29 - 17 : 37
石津明洋 (北海道大学)
 - VI. 網羅的遺伝子発現解析と bioinformatics による新規分子標的の探索 全体・年度計画 17 : 37 - 17 : 45
竹内 勤 (慶應義塾大学)
 - VII. 好中球細胞外トラップ (NETs) を標的とする新規治療開発 全体・年度計画 17 : 45 - 17 : 53
石津明洋 (北海道大学)
 - VIII. Lactoferrin(Lf)由来ペプチドを用いた NETs 制御による新規治療開発 全体・年度計画 17 : 53 - 18 : 00
平橋淳一 (慶應義塾大学)
- 閉会の辞 18 : 00 - 18 : 05
研究開発代表者 針谷 正祥 (東京医科歯科大学)

【演者の先生へお願い】

- * 各演題の発表時間は、質疑応答も含めた時間です。
時間厳守でお願いします。
- * 円滑な進行のため、演者の先生には、少なくともご発表の 1 演題前までに、ご自身の PC をご準備願います。
なお、演台での PC 操作は演者の先生ご自身にてお願いいたします。
- * 会場設置のプロジェクターから接続可能なケーブルコネクタの形状は、mini D-sub 15pinになります。変換アダプタが必要な PC（とくに Macintosh）につきましては、お手数でも当日必ずご持参ください。
- * 念のため、USB メモリにてバックアップデータをご持参ください。
（あらかじめご使用の PC 以外での動作状況をご確認ください）
特に Macintosh を使用される先生は、Windows 対応のデータファイルをご用意いただきますようお願いいたします。

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 腎臓・リウマチ膠原病内科学/教授）

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、腎不全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。

本研究班は、血管炎診療に携わる膠原病内科医、腎臓内科医、呼吸器内科医、病理医など多領域の医師で構成される。組織は、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）のもとに、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）の5つの分科会で構成される。大型血管炎分科会は高安動脈炎、巨細胞性動脈炎に関する全国的臨床データベースを構築し診療ガイドラインを作成する。中小型血管炎分科会は抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎に関する全国的臨床データベースを構築し診療ガイドラインを作成する。臨床病理分科会はデータベースに集積された症例の病理組織所見につき病理学的診断、重症度、臨床所見との関連について検討し臨床分科会と共に診療ガイドラインを作成する。国際協力分科会は、欧米の多施設共同研究に参画し、世界基準の診療ガイドライン作成に寄与するとともに、我が国の血管炎の特徴・実態を海外と比較検討する。横断協力分科会は、リウマチ学会、腎臓学会、呼吸器学会などの関連学会や関連する厚労省研究班と緊密な連携をとり、全国共通の診療ガイドライン作成に寄与する。また、ホームページ設立など国民や医師への血管炎の概念、診断ガイドラインの普及を行う。本研究班では、全国登録システムを確立し登録を開始する。最終年度に研究成果を統合し、全国共通の診断基準・重症度分類の改正、診療ガイドラインを作成する。血管炎に関する全国的登録システム確立、治療指針の作成、普及活動などは、実地診療における血管炎の早期診断と治療標準化に有用で、血管炎の予後改善に寄与するものである。

本研究は、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（研究開発代表者 有村義宏）とAMEDANCA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（研究開発代表者 針谷正祥）との緊密なる連携の基に施行する。

大型血管炎の病因・病態解析 進捗報告

- 分科会長 磯部光章（東京医科歯科大学大学院循環制御内科学 教授）
- 研究分担者 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（大阪大学大学院 医学系研究科循環器内科学講座 助教（学内講師））
長谷川 均（愛媛大学大学院医学系研究科 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）
吉藤 元（京都大学大学院医学研究科 臨床免疫学 院内講師）
- 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）
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）

- A. 研究目的：高安動脈炎や巨細胞性動脈炎などの大型血管炎は希少疾患であり、診断や治療法は十分に確立されているとはいえない。一般診療医が、正確に本疾患の鑑別を行い確定診断に至る、また安全性・有効性が高い治療を選択できるための診療ガイドラインが必要である。本研究では、疫学調査を実施することにより大型血管炎に関するエビデンスを収集し、診断・治療のためのガイドラインの作成および改良を行うことを目的とする。
- B. 方法：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。東京医科歯科大学が研究を統括し、症例の解析責任は前向き研究では岡山大学、後ろ向き研究では東京都健康長寿医療センター(巨細胞性動脈炎)と大阪大学(高安動脈炎)が行う。参加意思を表明する施設は積極的に本研究に追加する。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。高安動脈炎 200 例、および巨細胞性動脈炎 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 ヶ年度の予定でガイドライン改訂作業を進める。

- C. 結果：現時点で前向き研究、後ろ向き研究共に 36 施設から参加表明がある。東京医科歯科大学での倫理申請が終了し、各参加施設における倫理申請を進めている段階である。申請が終了次第、症例の登録を開始する予定である。合同研究班ガイドライン改訂は、各執筆予定

者に協力員となる承諾を得ている段階である。

- D. 考察：後ろ向き研究は、短期間で多くの症例を集めることができるものの、症例に偏りがみられる可能性がある。一方前向き研究では、バイアスは少ないものの、症例を集めるのに長時間要する。そのため、大型血管炎に関するエビデンスを収集する上で両者を組み合わせることが重要であり、本研究では前向き研究と後ろ向き研究を同時期に施行する。今後ガイドラインを作成していくにあたり、大型血管炎ではこれまでのエビデンスの蓄積が十分ではないため、Minds-GRADE を用いたシステマティック・レビューは困難であると考えられる。
- E. 結論：参加表明施設において倫理審査を申請している段階で、今後症例を順次登録していく予定である。また、多くの施設の参加を募っていく。ガイドライン改定についても、執筆依頼を行い作業を進めていく予定である。

中・小型血管炎臨床分科会活動報告

難治性血管炎に関する調査研究—中・小型血管炎臨床分科会

分科会長：針谷正祥（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）

研究分担者

- 本間 栄 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野
- 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
- 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
- 伊藤 聡 新潟県立リウマチセンターリウマチ科
- 土橋 浩章 香川大学医学部血液・免疫・呼吸器内科
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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

研究協力者

- 臼井 丈一 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
- 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
- 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
- 坂野 章吾 愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科
- 田中 良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座
- 川嶋 聡子 杏林大学第一内科 腎臓・リウマチ膠原病内科
- 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
- 板橋美津世 東京女子医科大学第四内科
- 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
プログラムマネージメント室
- 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
- 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）

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
 本間 則行 新潟県立新発田病院内科
 村川 洋子 島根大学医学部内科学講座内科学第三内科
 山村 昌弘 岡山済生会総合病院内科/リウマチ・膠原病センター
 竹田 慎一 黒部市民病院内科
 坂東 政司 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門
 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
 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
 富田 誠 東京医科歯科大学附属病院 臨床試験管理センター

A. 研究目的：難治性血管炎に関する調査研究班（血管炎班）は昨年度までに、ANCA関連血管炎（AAV）に関連する2班と共同で、AAV診療ガイドラインを作成・改訂し、全国レベルでの診断・治療の標準化に寄与してきた。本分科会では、AAV患者のアウトカムをさらに向上させるために、最新の作成手法にもとづき、同ガイドラインの全面的な改訂を進めている。また、血管炎班でこれまでに実施してきたRemIT-JAV、RemIT-JAV-RPGNおよび、これらの継続観察研究であるCo-RemIT-JAV、Co-RemIT-JAV-RPGNのデータ解析を進め、AAV診療ガイドラインの新たなエビデンスを構築することを研究目的としている。

B. 方 法：昨年度は、ガイドライン改訂に必要な組織（統括委員会、ガイドライン作成グループ、システマティックレビューチーム）を構築し、診療アルゴリズム案の作成、重要課題およびクリニカルクエストの決定、ANCA関連本邦および海外のエビデンスの網羅的な探索を行った。収集されたエビデンスをシステマティックレビューチームの5グループに割り振り、評価した。今年度は、推奨およびその解説を作成し、ガイドラインの編集作業を進める。コホート研究については、RemIT-JAVは登録患者156例の有効性および安全性に関する論文を作成し、現在投稿中である。RemIT-JAV-RPGNは登録患者321症例のベースラインデータを固定し、観察継続中である。Co-RemIT-JAVは登録患者84例の追跡データを収集し、その解析を進め、Co-RemIT-JAV-RPGNは26症例が登録された。

C. 期待される成果および今年度の予定：ガイドライン改訂に向けて、以下の作業を進めた。システマティックレビューチームがGRADE法に基づいて、リスクバイアスおよびエビデンスの質の評価を行い、結果を統合した。2回の対面会議を開催し、評価の正確性およびグループ間の評価の違いを確認・修正した。平成27年度第1回班会議の分科会において、システマティックレビューの結果を発表し、8月および9月にガイドライン作成グループによる推奨作成会議（パネル会議）を開催する予定である。今回の改訂版ガイドラインは、びまん性肺疾患に関する調査研究班および難治性腎疾患に関する調査研究班との合同ガイドラインとして発刊する予定であり、AAV診療ガイドライン改訂版の編集委員会を開催し、編集案を討議する。各コホート研究の登録、データ収集、解析を進め、今後のガイドライン改訂に有用なエビデンスを創出する。

厚労省難治性血管炎に関する調査研究班・国際協力分科会

研究分担者：

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 (分科会長)
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 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 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

研究協力者：

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
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 田府興風会医学研究所附属北野病院腎泌尿器科センター腎臓内科 部長
内田俊也 帝京大学医学部内科学講座腎臓グループ/研究室 教授
河野 肇 帝京大学医学部内科学講座リウマチ・膠原病グループ/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

A. 研究目的：

本分科会では、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、以下の国際的なプロジェクト研究が進行中である。また、欧米の血管炎会議へ班員が参加して、班全体での情報の共有を図る。

B. 方法：

(1) DCVAS (ACR/EULAR endorsed study to Development Classification and diagnostic criteria for primary systemic Vasculitits) (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)：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) 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 日英比較研究：日本の参加施設募集を本分科会あるいは研究班全体に諮り、運営委員会を設けて症例を収集にする。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 試験 (An international, open label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis, RITAZAREM) (再発性 ANCA 関連血管炎(AAV)の寛解維持療法

におけるリツキシマブとアザチオプリンを比較する、オープンラベル、ランダム化国際共同試験)：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ー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. 結 果：

(1) 2011年1月から本研究がはじまり、一度の試験期間延長が行われたが、2014年9月上旬の時点では、世界32各国、4290症例(昨年2872例)の登録に至った。日本からは19施設、164症例の登録があった。目標は3500症例であったが、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た。

2015年3月31日にて4923名の登録が世界の128施設からの登録があり、本年12月にて、最終follow-up症例で調査を中止にする。すでに6ヶ月のfollow-upを完了した症例、および本年12月までに6ヶ月のfollow-upが終了する症例の登録が残されている。今後、分類と診断基準の作成が行われ、様々な観点からのsub解析が行われる予定である。

(2) EUVASとの共同研究として、前回の榎野班においてMPAの日欧比較を行いphenotypeや生命予後、腎予後を比較したのに引き続き、今回の有村班ではGPAの日欧比較を行っている。

中小型血管炎の臨床研究分科会の協力のもと本研究班内から16施設(膠原病内科7、腎臓3、腎・膠原病2、膠原病・呼吸器1、呼吸器1、耳鼻科1)に参加して頂き、コントロールはCambridge大学のコホートとした。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。

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。

(3) 2013年4月から5年間の予定で開始され、全世界多地域約60施設から、190例を登録する。わが国では、2013年5月に本分科会を中心に班長の承認を得て、試験組織を立ち上げ、同年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。その後、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締結のための文書取り交わし、ICH-GCP準拠での各種手順書の整

備、国内予定全施設 FWA 登録の完了が確認された。2014 年 7 月までに宮崎大学、北野病院、千葉大学、岡山大学、帝京大学での倫理委員会承認、各種手続きが完了し、当該 5 施設において試験施設登録が完了し、2014 年 6 月より日本での被験者登録が開始された。2014 年 11 月には杏林大学と東京都健康長寿医療センターの施設登録も完了した。2015 年 6 月現在、全世界で 33 施設が施設登録を行い、これまでに全世界合計 118 名の被験者が登録されている。このうち 82 名が 4 ヶ月に達しランダム化された。日本全体としての目標症例数は 7 例であり、現在 5 例（千葉大学 3 例、杏林大学 2 例）の登録に至っている。安全性情報につき定期的に管理しており、現時点で重篤未知副作用の出現はない。

D. 考察・結論：

（1）わが国からもある一程度の症例数の登録がなされ、国際的な血管炎の分類・診断に関する検討に加わっていけることは意義深いと考えられる。本年 12 月までの更なる症例登録と、今後の国際的な会議での本研究の進展が期待される。

（2）GPA の phenotype や生命予後、腎予後などに関し、日英のデータを国際共同研究として直接比較することにより、差異が明らかとなった。ANCA 関連血管炎における地域差を明らかにすることは、異なる地域からの研究成果の解釈や進行中・今後の国際共同試験にとって重要と思われる。

（3）様々なハードルを越えて、わが国からも多施設がこの分野の国際共同臨床試験へ参加し、ある程度の症例数の登録がなされていることは、意義深いと考えられる。目標数までの更なる症例登録と、国際事務局との連絡を取りながらの研究進展が今後も必要であろう。

横断協力分科会抄録

題目：ガイドラインの評価・検討と普及を目指して

研究分担者氏名：（五十音順、 ◎分科会長）

◎高崎芳成（順天堂大学膠原病内科学講座 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 併任（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 併任（筑波大学医学医療系分子遺伝疫学 教授）

中岡良和 併任（大阪大学大学院 医学系研究科循環器内科学講座 助教(学部講師)）

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 併任（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（順天堂大学膠原病内科 准教授）

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 方法：1) 既存の血管炎関連診療ガイドラインの医療現場における使用状況とその問題点等についてアンケート調査を行う。2) 関連学会総会における本研究班との合同シンポジウムを開催し、血管炎の診断および治療に関し、学会と研究班の相互理解を深め、より良い診療のあり方を模索する。

C 結果：アンケート調査に関し、分科会内で協議し、その原案を作成したので報告する。学会との共同シンポジウムにおいては、2016年、織田弘美会長により、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・学術集会にて共同シンポジウムを執り行うことが決定された。

D 考察：アンケート調査による回答は、今後策定される本研究班のガイドラインに反映されることで、より現場の要望に即した内容となることに寄与する可能性がある。また、共同シンポジウムにおける多くの学会員との意見交換により、本研究班の基本的な考えを広めることが可能となり、さらに多くの会員の意見は、本研究班の今後の方向性を検討する上で有用であると考えられる。

E 結論：既存の血管炎関連診療ガイドラインの医療現場における使用状況とその問題点等についてのアンケート調査ならびに関連学会との合同シンポジウムは、今後の本研究班の活動に有用な情報を提供すると考えられる。今後はさらに、他の関連学会との共同シンポジウムの開催を積極的に展開することが求められている。