

# ・ 総括研究報告

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

難治性血管炎に関する調査研究

研究代表者 有村 義宏

杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授

**研究要旨** 血管炎は全身の血管壁に炎症を起こす原因不明の難治性・稀少疾患である。本疾患は多臓器

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

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

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

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

臨床病理分科会では、病理診断のエキスパートオピニオンを求めることができるコンサルテーションシステム構築のための具体的依頼/回答フォームを作成し、試験運用を開始した。さらに「血管炎アトラス」改定作業を開始し、完成後に当班のホームページに掲載することを決定した。また、ガイドラインに反映させる血管炎病理組織学的所見などに関して Systematic review を行い、

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

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

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

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

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

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

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

講師), 天野宏一(埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 教授), 伊藤聡(新潟県立リウマチセンターリウマチ科 副院長), 勝又康弘(東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 講師), 駒形嘉紀(杏林大学医学部第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科 准教授), 佐田憲映(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学講座 准教授), 土橋浩章(香川大学医学部血液・免疫・呼吸器内科 講師), 中山健夫(京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授), 堀田哲也(北海道大学大学院医学研究科内科学講座免疫・代謝内科学 講師), 本間栄(東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野(大森) 教授), 和田隆志(金沢大学大学院医薬保健学総合研究科血液情報統御学 教授), 石津明洋(北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学 教授), 川上民裕(聖マリアンナ医科大学皮膚科 准教授), 菅野祐幸(信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学教室 教授), 高橋啓(東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 教授), 土屋尚之(筑波大学医学医療系分子遺伝疫学 教授), 宮崎龍彦(岐阜大学医学部附属病院病理診断科 臨床教授), 藤元昭一(宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座 教授), 猪原登志子(京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター早期臨床試験部 特定助教), 小林茂人(順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科学 教授), 濱野 慶朋(東京都健康長寿医療センター腎臓内科 腎臓内科部長), 古田俊介(千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科 特任講師), 高崎芳成(順天堂大学医学部膠原病内科学講座 教授), 要伸也(杏林大学医学部第一内科腎

臓・リウマチ膠原病内科 教授), 杉山斉(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科慢性腎臓病対策 腎不全治療学 教授), 竹内勤(慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授), 藤井 隆夫(和歌山県立医科大学附属病院リウマチ 膠原病科 教授)

#### A. 研究目的 血管炎は血管壁の炎症を基盤としてもたらされる

多臓器障害性の難病で、その治療法は依然として確立していない。稀少疾患であるため、しばしば診断が遅れ、腎、肺などの重要臓器に障害を来し重篤となる。このような難治性病態の克服には、現時点での診療・治療実態を明らかにした上で、診断および活動性・重症度の評価法を向上させ、多施設臨床試験によるエビデンス構築を通してより有効性の高い治療法を確立することである。そのために、関連する多領域の臨床医と病理医が有機的に連携し、関連する学会や厚生労働省研究班や「日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性血管炎診療のエビデンス構築のための戦略的研究班」などと緊密に連携し、診療ガイドラインを確立する必要がある。

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

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

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

#### B. 研究方法 血管炎登録・ガイドライン作成・普及推進委

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

なお、各疾患の登録に関しては各分科会を超え、全参加施設共同で遂行した。

##### 1)大型血管炎分科会

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

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

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

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

高安動脈炎と潰瘍性大腸炎の合併例の解析(吉藤 元、寺尾知可史、中島俊樹)

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

新規発症のTAK患者にみられる臨床像の解析(種本和雄、渡部芳子)

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

高安動脈炎の治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究

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

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

## 2) 中・小型血管炎分科会

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の診療ガイドライン改訂に関する研究 (針谷、天野、伊藤、勝又、駒形、佐田、土橋、中山、堀田、本間、和田) 今回作成するガイドラインは、「診療ガイドライン部分」と「概説部分」の2つのパートから構成される。「診療ガイドライン部分」は、当研究班が GRADE 法により作成する。「概説部分」は、当研究班、難治性腎疾患に関する調査研究班、びまん性肺疾患に関する調査研究班の3班合同で作成する。両者を合わせて、新たな「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」として発表する。

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

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

## 3) 昨年度当分科会で実施した他の研究

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

- i. ANCA 関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (RemIT-JAV)
- ii. ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (RemIT-JAV-RPGN)
- iii. ANCA 関連血管炎の寛解維持療法に関する前向き観察研究 (Co-RemIT-JAV)
- iv. ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解維持療法に関する前向き観察研究 (Co-RemIT-JAV-RPGN)

## 3) 臨床病理分科会

診療ガイドラインの作成・改訂のための臨床病理学的研究 (石津、川上、菅野、高橋、土屋、宮崎) 1. 血管炎診療の臨床病理に関する CQ を設定し、SR または個別研究による解析を行う。CQ1. わが国の ANCA 関連血管炎患者について、Berden らの分類 (糸球体病変の組織学的クラス分類) を適用することは有益か? CQ2. わが国の PR3-ANCA 陽性 MPA/GPA と MPO-A NCA 陽性 MPA/GPA について、臓器障害の程度に違いがあるか? の2点について systematic review を行った。

2. 病理診断のエキスパートオピニオンを求めることができるコンサルテーションシステムを稼働させるため、依頼・回答フォーム、

運用マニュアルを作成する。

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

皮膚筋性動脈炎において浸潤するリンパ球サブセットの検討 (菅野)

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

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

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

HLA-DRB1 および DPB1 遺伝子型を xMAP

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

#### 4) 国際研究分科会

(藤元、猪原、小林、濱野、古田)

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。

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。

RITAZAREM; 諸外国で開始された国際共同臨床試験へ日本が参画するにあたり、共通の臨床試験プロトコルを基本的に変更することなく施行できるように日本国内での体制を整える。同時に、試験中央組織である欧州血管炎グループ(EUVAS)、米国血管炎臨床研究コンソーシアム(VCRC)および中央試験事務局との契約を締結するための条件を明らかにし、解決する。本研究は、介入を伴うランダム化比較臨床試験として UMIN-CTR に登録し、倫理的妥当性は代表者が所属する各施設の倫理委員会に諮る。

5) 横断協力分科会 診療ガイドラインの評価・検討と普及に関する検討(高崎、要、川上、杉山、竹内、土屋、中岡、藤井、本間、原淵)

### 1. AAV ガイドラインのアンケート調査。

1) AAV の診療機会が多い日本リウマチ学会 (925 名)、日本呼吸器学会 (631 名)、日本腎臓学会 (399 名) の評議員 (代議員) にメールを送付し、Web 上でアンケート調査を行った。2) 最も参考にしてしている GL を聞いた上で、各診療科により AAV 診療に対する考え方の相違の有無とそのポイントを調べた。

### 2. 難治性血管炎に関する調査研究班のホームページの立ち上げ。

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

## C. 研究結果

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

#### 1) 大型血管炎分科会

大型血管炎に関する臨床研究 (高安動脈炎 (TAK) および巨細胞性動脈炎 (GCA) の重症度分類・診断基準、治療ガイドライン作成に向けた研究) (磯部、赤澤、小室、杉原、種本、中岡、長谷川、山田、岡崎、吉藤) 前向き研究、後ろ向き研究共に 31 施設から参加表明がある。前向き研究については、14 施設が倫理申請を終了し、4 名の患者登録がある。後ろ向き研究については、17 施設が倫理申請を終了し、データを回収中である。

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

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

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

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

新規発症の TAK 患者にみられる臨床像の

解析(種本和雄、渡部芳子)

女性は 83.8%で、以前の調査に比べ男性の比率が増加していた。合併症は、高血圧:39%、大動脈弁閉鎖不全:33%、大動脈瘤:15%で、性別・年齢と合併症は関連がなかった。罹患血管は、型と型が多く、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。

高安動脈炎の治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究(中岡良和)

昨年度、大型血管炎分科会長の磯部教授の施設(東京医科歯科大学)で院内倫理委員会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 については総計 130 例がこれまで登録可能と見積もられている。内訳は、東京医科歯科大学循環器内科/膠原病リウマチ内科 19 例、京都大学医学部免疫膠原病内科 19 例、大阪大学医学部循環器内科 17 例、聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病アレルギー内科学 15 例、産業医科大学第 1 内科学 15 例、杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠

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

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) 申・小型血管炎分科会 抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血

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

### 1) 診療ガイドライン部分の作成 システマティックレビュー

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

### 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。

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

2) 概説部分の作成 当班、難治性腎疾患に関する調査研究班、

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

3) 出版社の選定

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

### 3) 臨床病理分科会

(石津、川上、菅野、高橋、土屋、宮崎)

1-1. 以下の 2 つの CQ について、SR を行い、回答を作成した。

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

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

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

<A2> MPA については、ほぼ全てが

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

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

2. 以下の方針を確認し、依頼/回答フォーム、運用マニュアルを作成した。

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

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

複数名によるコンサルテーションを行う。診断の最終責任は依頼者にあることを明記する。

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

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

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

皮膚筋性動脈炎においては、CD8 による内皮傷害の関与が推察された。

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

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

#### 4) 国際研究分科会

(藤元、猪原、小林、濱野、古田)

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。今回は 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。

GPA 比較研究; 昨年度に症例収集は終了し、14 施設(膠原病内科 6、腎臓 3、腎・膠原病 2、膠原病・呼吸器 1、呼吸器 1、耳鼻科 1)から 88 症例が登録された。そのうち、修正 ACR の基準を満たす 82 症例を日本側症例として採用することになった。コントロールは同期間の英国 Cambridge 大学のコホート 128 症例とした。解析結果の概略は以下の通りである。日本の GPA は英国と比較して、1)高齢発症、2)PR3-ANCA 陽性率が低い、3)発症時の血清クレアチニン値が低い、4)肺病変の合併割合が高い、ことが確認された。一方、5 年生存率は英国が優れていたが、無再発生存率は日本の方が高いという結果が得られている。本年度は論文がなされ、現在投稿中である。

RITAZAREM; 本試験は、リツキサソ維持療法が再発 AAV 症例(過去に GPA もしくは MPA と診断されている症例)の予後改善につながるかどうかを検証する国際多施設共同臨床試験である。2015 年 11 月現在、全世界で 37 施設が試験を開始し、これまでに全世界合計

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。

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

#### 1. AAV ガイドラインのアンケート調査。

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。

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%)。

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。

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。

#### 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。

#### D. 健康危険情報なし

#### E. 研究発表 1. 論文発表

- 1) 有村義宏:顕微鏡的多発血管炎. 免疫症群(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.
- 2) 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.
- 3) 有村義宏:ANCA 関連血管炎. 呼吸器内科 27(4):287-292, 2015.
- 4) 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.
- 5) 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.

- 6) 有村義宏 : 血管炎症候群. リウマチ科 54 (1): 31-41, 2015.
- 7) 有村義宏 : 血管炎症候群. 炎症と免疫 23 (6): 32-36, 2015 .
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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]
- 11) 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
- 12) 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. *publisehd on line, 2015*
- 13) 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
- 14) 手塚大介、磯部光章: 高安動脈炎. *Heart View.* 11月増刊号, 70-73, 2015.
- 15) Ogata A, Atsumi T, Fukuda T, Hirabayashi Y, Inaba M, Ishiguro N, Kai M, Kawabata D, Kida D, Kohsaka H, Matsumura R, Minota S, Mukai M, Sumida T, Takasugi K, Tamaki S, Takeuchi T, Ueda A, Yamamoto K, Yamanaka H, Yoshifuji H, Nomura A: Sustainable Efficacy of Switching From Intravenous to Subcutaneous Tocilizumab Monotherapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 67(10):1354-62, 2015.
- 16) 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.* Epub ahead of print, 2015.
- 17) Kono M, Miura N, Fujii T, Ohmura K,

- Yoshifuji H, Yukawa N, Imura Y, Nakashima R, Ikeda T, Umemura S, Miyatake T, Mimori T: Authentication Analysis Using Finger-Vein Patterns in Patients with Connective Tissue Diseases-Possible Association with Vascular Disease and Seasonal Change. *PLoS One*. 10(12):e0144952, 2015.
- 18) 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.
- 19) 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*. 25:14453, 2015.
- 20) 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*. 26:6241, 2015.
- 21) 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. *Cir J*. In press, 2015.
- 22) 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*. In press, 2015.
- 23) Yamaguchi T, Amiya E, Watanabe M, Komuro I. Improvement of Severe Heart Failure after Endovascular Stent Grafting for Thoracic Aortic Aneurysm. *Int Heart J* 50: 682-5, 2015.
- 24) 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* 201:288-90, 2015.
- 25) 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. In press, 2015.
- 26) 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.* 67:184-91, 2015.
- 27) 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.* In press, 2015.
- 28) 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.* 195:290-2, 2015.
- 29) 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.* 167:Jul-82, 2015.
- 30) 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.* In press, 2015.
- 31) 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* 38:216-21, 2015.
- 32) 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.
- 33) Suemori K, Miyamoto H, Murakami S, Yamazaki H, Ishizaki J, Matsumoto T, Murakami Y, Hasegawa H, Yasukawa M.: Pulmonary Nocardiosis due to *Nocardia asiatica* in a Patient with ANCA-associated Vasculitis. *Kansenshogaku Zasshi.* 89(4): 470-5. 2015.
- 34) Suemori K, Hasegawa H, Ishizaki J, Matsumoto T, Onishi S, Sada E, Sugita A, Yasukawa M.: Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disease with Multiple Pulmonary Nodules in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med.* 54(11): 1421-5, 2015.
- 35) Oh K, Ito S, Unno M, Kobayashi D, Azuma C, Abe A, Otani H, Ishikawa H, Nakazono K, Narita I, Murasawa A.: Decrease in disease activity of rheumatoid arthritis during treatment with adalimumab depends on the dose of methotrexate. *Intern Med.* 54:1035-1041, 2015.
- 36) Shimada A, Kobayashi T, Ito S, Okada

- M, Murasawa A, Nakazono K, Yoshie H.: Expression of anti-*Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase immunoglobulin G and peptidylarginine deiminase-4 in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodont Res.* doi:10.1111/jre.12288, 2015.
- 37) Kojima A, Kobayashi T, Ito S, Murasawa A, Nakazono K, Yoshie H.: Tumor necrosis factor-alpha gene promoter methylation in Japanese adults with chronic periodontitis and rheumatoid arthritis. *J Periodont Res.* doi:10.1111/jre.12314, 2015.
- 38) Hirose T, Saiki R, Uemura T, Suzuki T, Dohmae N, Ito S, Takahashi H, Ishii I, Toida T, Kashiwagi K, and Igarashi K.: Increase in acrolein-conjugated immunoglobulins in saliva from patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Chim Acta.* 450:184-189, 2015.
- 39) Kobayashi T, Ito S, Kobayashi D, Kojima A, Shimada A, Narita I, Murasawa A, Nakazono K, Yoshie H.: Interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab ameliorates periodontal inflammation in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis as well as tumor necrosis factor inhibitors. *Clin Exp Dental Res.* In press, 2015.
- 40) 伊藤 聡、小林大介、成田一衛、小林哲夫、吉江弘正、村澤 章、中園 清: 当院における生物学的製剤使用時の感染症対策について トシリズマブ使用患者の選定、指導、連携を中心にー. *リウマチ科.* 53:99-104, 2015.
- 41) 伊藤 聡: 当科におけるリウマチ・膠原病患者でのトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠(トラムセット®配合錠)の使用経験. *リウマチ科.* 53:317-326, 2015.
- 42) 伊藤 聡、小林大介、石川 肇、村澤 章、成田一衛、中園 清: 関節リウマチの、実臨床における treat to target (T2T) 当院看護師、理学療法士の発表からー. *リウマチ科.* 54:349-357, 2015.
- 43) 伊藤 聡、小林大介、児玉 暁、親川 知、針金健吾、阿部麻美、大谷 博、石川 肇、村澤 章、成田一衛、中園 清: 当院の関節リウマチ患者における etanercept から tocilizumab への切り替えについて - 切り替え時における prednisolone (PSL) 増量の影響. *リウマチ科.* 54:567-574, 2015.
- 44) 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. 25:657-9, 2015.
- 45) Katsuyama T, Sada KE, Namba S, Watanabe H, Katsuyama E, Yamanari T, Wada J, Makino H. Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 108:273-9, 2015.
- 46) 勝山恵理、佐田憲映:【高齢者のリウマチ性疾患-診断や治療における注意点】顕微鏡的多発血管炎. *リウマチ科.* 53:1-5, 2015.
- 47) 勝山隆行、佐田憲映:新しい血管炎の概念と分類. *臨床免疫・アレルギー科.* 63:610-615, 2015.
- 48) 佐田 憲映, 榎野 博史:【血管炎】わが国の血管炎の現状と今後の展望. *日本腎臓学会誌.* 56:65-69, 2015.
- 49) 渡辺 晴樹, 佐田 憲映:【リウマチ医に必要な消化器疾患の最新知識】血管炎に伴う虚血性腸炎. *リウマチ科.* 53:436-440, 2015.
- 50) Katsumata Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H.: Interstitial Lung Disease with ANCA-associated Vasculitis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 9:Jun51, 2015.
- 51) Tanaka M, Koike R, Sakai R, Saito K, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Hara M, Kawaguchi Y, Tohma S, Takasaki Y, Dohi M, Nishioka Y, Yasuda S, Miyazaki Y, Kaneko Y, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Miyasaka N, Harigai M.: Pulmonary infections following immunosuppressive treatments during hospitalization worsen the short-term vital prognosis for patients with connective tissue disease-associated interstitial pneumonia. *Mod Rheumatol.* 4: 609-614, 2015.
- 52) Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Dobashi H, Takasaki Y, Ito S, Yamada H, Wada T, Hirahashi J, Arimura Y, Makino H.: Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res Ther.* 16(2): R101, 2014.
- 53) 土橋 浩章: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, 2014.
- 54) 土橋 浩章: ANCA 関連血管炎の病因・病理、診断・治療. *日本臨床 血管炎: 71 増刊号 1* : 139-232, 2013.
- 55) 中石浩己, 洲崎賢太郎, 土橋浩章: ANCA の検査法と問題点. *臨床検査* 57(3): 328-334, 2013.
- 56) 柴田悠平、堀田哲也、渥美達也: 抗リン脂質抗体等における肺血栓塞栓症. *血栓と循環.* 23(2):186-191, 2015.
- 57) 久田諒、堀田哲也、渥美達也: 原発性抗リン脂質抗体症候群. *リウマチ科* 54(1): 14-20, 2015.
- 58) 久田諒、堀田哲也: 抗リン脂質抗体症候群 -血栓症の機序について-. *リウマチ科.* 53(3): 260-266, 2015.
- 59) 服部敏之、堀田哲也: 全身性エリテマトーデス(ループス腎炎). *リウマチ科.* 54(3): 277-282, 2015.
- 60) 大村一将、堀田哲也: RA 以外の膠原

- 病に対する生物学的製剤治療の可能性：全身性エリテマトーデス。炎症と免疫。23(2): 137-141, 2015.
- 61) 堀田哲也、渥美達也：原発性抗リン脂質抗体症候群。臨床免疫・アレルギー科。68(1):15-21, 2016.
- 62) 堀田哲也：SLE と抗リン脂質抗体症候群。Monthly Book Derma。235:61-67, 2015.
- 63) 保田晋助、堀田哲也：リウマチ性多発筋痛症。日本内科学雑誌。104(10): 2157-2162, 2015.
- 64) Watanabe K, Yasuda S, Noguchi A, Horita T, Atsumi T: Coronary and mesenteric involvement in polyarteritis nodosa. Arthritis Rheumatol. 67(2): 583, 2015.
- 65) Kono M, Yasuda S, Stevens RL, Koide H, Kurita T, Shimizu Y, Kanetsuka Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Shimizu T, Majima T, Koike T, Atsumi T: RasGRP4 is aberrantly expressed in the fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis and controls their proliferation. Arthritis Rheumatol. 67(2):396-407, 2015.
- 66) Yasuda S, Kurita T, Horita T, Atsumi T: Comment on: The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis: reply. Rheumatology (Oxford) 54(6):1129, 2015.
- 67) 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: 2-Glycoprotein I/HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid syndrome. Blood. 125(18): 2835-2844, 2015.
- 68) 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, Schunemann; on behalf of the ATS, ERS, JRS, and ALAT. Luca Richeldi, David Rind, Moises Selman, Arthur Theodore, Athol U. Wells, Henk Hoogsteden, and Holger J.: 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 Med 192: e3-eo, 2015.
- 69) Isobe K, Hata Y, Tochigi N, Kaburaki K, Kobayashi H, Makino T, Otsuka H, Ishida F, Hirota N, Sano G, Sugino K, Sakamoto S, Takai Y, Shibuya K, Iyoda A, Homma S.: Usefulness of nanofluidic digital PCR arrays to quantify T790M mutation in EGFR- mutant lung adenocarcinoma. Cancer Genomics & Proteomics. 12:31-38, 2015.
- 70) Sakamoto S, Muramatsu Y, Sato K, Ishida F, Kikuchi N, Sano G, Sugino K,

- Isobe K, Homma S: Effectiveness of combined therapy with pirfenidone and inhaled N-acetylcysteine for advanced idiopathic pulmonary fibrosis: A case-control study. *Respirology* 20:445-452, 2015.
- 71) Isshiki T, Sakamoto S, Kinoshita A, Sugino K, Kurosaki A, Homma S: Recombinant human soluble thrombomodulin treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective study. *Respiration* 39:201-207, 2015.
- 72) Bando M, Sugiyama Y, Azuma A, Ebina M, Taniguchi H, Taguchi Y, Takahashi H, Homma S, Nukiwa T, Kudoh S: A prospective survey of idiopathic interstitial pneumonias in a web registry in Japan. *Respiratory Investigation* 53:51-59, 2015.
- 73) Keishi Sugino, Yasuhiko Nakamura, Takafumi Ito, Takuma Isshiki, Susumu Sakamoto, Sakae Homma: Comparison of clinical characteristics and outcomes between combined pulmonary fibrosis and emphysema associated with usual interstitial pneumonia pattern and non-usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 32:120-137, 2015.
- 74) Junya Tominaga, Fumikazu Sakai, Takeshi Johkoh, Satoshi Noma, Masanori Akira, Kiminori Fujimoto, Thomas V. Colby, Takashi Ogura, Yoshikazu Inoue, Hiroyuki Taniguchi, Sakae Homma, Yoshio Taguchi, Yukihiko Sugiyama: Diagnostic certainty of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia: The effect of the integrated clinico-radiological assessment. *European Journal of Radiology.* 2015.
- 75) Isshiki T, Sugino K, Gocho K, Furuya K, Shimizu M, Ohata T, Wada T, Isobe K, Sakamoto S, Takai Y, Homma S.: Primary antiphospholipid syndrome associated with diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary thromboembolism. *Intern Med.* 54:2029-2033, 2015.
- 76) 杉野圭史、本間 栄: ステロイド、免疫抑制剤使用を巡る経緯とガイドライン. *呼と循* 63:117-122, 2015.
- 77) 本間 栄、杉山幸比古: 特発性肺線維症に対する新規治療薬 低分子チロシンキナーゼ阻害薬ニンテダニブ (BIBF1120). *日胸* 74:193-209, 2015.
- 78) 坂本 晋、本間 栄: IPF の治療効果指標. *呼吸器内科.* 27:104-109, 2015.
- 79) 坂本 晋、本間 栄: 3つの IPF 治療 第 III 相試験が示す IPF 治療の今後. *分子呼吸器病.* 19:27-40, 2015.
- 80) 仲村泰彦、杉野圭史、後町杏子、伊豫田明、植草利公、本間 栄: 長期経過を追えた濾胞性細気管支炎を合併した関節リウマチの 1 例. *Therapeutic Research.* 36:555-556, 2015.
- 81) 坂本 晋、本間 栄: 職業と呼吸器疾患. *成人病と生活習慣病.* 45:773-779, 2015.

- 82) 杉野圭史、本間 栄：間質性肺炎 外来での管理法と紹介のタイミング。Medicina 52:1562-1564, 2015.
- 83) 杉野圭史、本間 栄：拘束性肺疾患に関連する咳。「せき」の鑑別、アプローチ、専門家の診方かた。Mebio. 32:53-58, 2015.
- 84) 坂本 晋、本間 栄：IPF の難病指定と社会的な問題。The Lung perspectives. 23:236-239, 2015.
- 85) 坂本 晋、本間 栄：IPF と虚血性心疾患。呼吸器内科。28:343-346, 2015.
- 86) 本間 栄：総括研究報告。厚生労働科学研究委託業務難治性疾患実用化研究事業びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究平成 26 年度研究報告書 p3-16, 2015.
- 87) 坂本 晋、杉野圭史、本間 栄：特発性肺線維症の進行防止におけるピルフェニドンおよびピルフェニドン+N-アセチルシステイン (NAC) 吸入併用療法に関する前向き多施設協同研究。厚生労働科学研究委託業務難治性疾患実用化研究事業びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究平成 26 年度研究報告書 p55-58, 2015.
- 88) 大島孝則、杉野圭史、仲村泰彦、一色琢磨、後町杏子、鍋木教平、磯部和順、本間 栄：CPFE 合併肺癌患者の治療別予後解析とリスク因子。厚生労働科学研究委託業務難治性疾患実用化研究事業びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究平成 26 年度研究報告書 p195-199, 2015.
- 89) 國保成暁、阿部信二、神尾孝一郎、弦間昭彦、早坂哲、竹内正弘、谷口博之、迎寛、坂東政司、本間 栄、馬場智尚、小倉高志、吾妻安良太：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法 (PMX 療法) の有効性及び安全性に関する探索的試験のプロトコール。厚生労働科学研究委託業務難治性疾患実用化研究事業びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究平成 26 年度研究報告書 p59-64, 2015.
- 90) 高橋弘毅、谷口博之、近藤康博、千葉弘文、井上義一、小倉高志、喜舎場朝雄、本間 栄：新重症度分類策定に基づく治療戦略。厚生労働科学研究委託業務難治性疾患実用化研究事業びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究平成 26 年度研究報告書 p69-72, 2015.
- 91) 谷口博之、片岡健介、近藤康博、三嶋理晃、吾妻安良太、坂東政司、井上義一、小倉高志、本間 栄：長期酸素療法導入後の特発性肺線維症患者の予後調査と予後予測因子の前向き検討 (本年度進捗)。厚生労働科学研究委託業務難治性疾患実用化研究事業びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究平成 26 年度研究報告書 p179-182. 2015.
- 92) 本間 栄：総括研究報告書。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班平成 26 年度研究報告書。P3-14, 2015.
- 93) 後町杏子、杉野圭史、中村泰彦、一色琢磨、渋谷和俊、植草利公、本間 栄：特発性上葉優位型間質性肺炎の臨床的

- 特徴-特発性肺線維症との比較-。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班平成26年度研究報告書 p145-150, 2015.
- 94) 坂東政司、吾妻安良太、本間 栄: IPF 診療ガイドラインの刊行部会。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班平成26年度研究報告書 p145-150, 2015.
- 95) 高橋弘毅、谷口博之、近藤康博、千葉弘文、井上義一、小倉高志、喜舎場朝雄、本間 栄: 特発性肺線維症のQOL改善。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班平成26年度研究報告書 p89-92, 2015.
- 96) 井上義一、小倉高志、本間 栄、高橋弘毅、杉山幸比古: 第3回間質性肺炎/肺線維症勉強会報告。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班平成26年度研究報告書 p93-98, 2015.
- 97) 土橋浩章、佐田憲映、本間 栄、針谷正祥、臼井丈一: 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。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 平成26年度総括・分担研究報告書 p71-73, 2015.
- 98) 針谷正祥、佐田憲映、土橋浩章、本間 栄、和田隆志: 中小型血管炎分科会活動報告。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 平成26年度総括・分担研究報告書 p56-61, 2015.
- 99) 本間 栄, ト部尚久, 杉野圭史: 次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子検出法を用いたARDS症例の基礎疾患検索。厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「高病原性鳥インフルエンザの診断・治療に関する国際連携研究」平成26年度総括・分担研究報告書。p23-28, 2015.
- 100) 廣田 直, 磯部和順, 杉野圭史, 本間 栄: 特発性肺線維症における筋線維芽細胞の抗アポトーシス作用とミトコンドリア品質管理について喫煙が及ぼす影響。平成26年度公益財団法人喫煙科学財団研究年報。P234-237, 2015.
- 101) Kitagawa K, Furuichi K, Sagara A, Shinozaki Y, Kitajima S, Toyama T, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Shimizu M, Kaneko S, Wada T; Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension: Risk factors associated with relapse or infectious complications in Japanese patients with microscopic polyangiitis. Clin Exp Nephrol. Epub ahead of print, 2015.
- 102) Sakai N, Wada T: T Helper 2 Cytokine Signaling in Bone Marrow-Derived Fibroblasts: A Target for Renal Fibrosis. J Am Soc Nephrol. 26:2896-8, 2015.
- 103) Hirayama K, Kobayashi M, Usui J, Arimura Y, Sugiyama H, Nitta K, Muso E, Wada T, Matsuo S, Yamagata K.: 22

- Pulmonary involvements of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan. *Nephrol Dial Transplant. Suppl 1*: i83-93, 2015.
- 104) Onishi S, Adnan E, Ishizaki J, Miyazaki T, Tanaka Y, Matsumoto T, Suemori K, Shudou M, Okura T, Takeda H, Sawasaki T, Yasukawa M, Hasegawa H.: Novel Autoantigens Associated with Lupus Nephritis. *PLoS One*. 10(6): e0126564, 2015.
- 105) Nakata H, Miyazaki T, Iwasaki T, Nakamura A, Kidani T, Sakayama K, Masumoto J, Miura H.: Development of tumor-specific caffeine-potentiated chemotherapy using a novel drug delivery system with Span 80 nano-vesicles. *Oncology reports*. 33(4): 1593-1598, 2015.
- 106) Mokuda S, Miyazaki T, Ubara Y, Kanno M, Sugiyama E, : CD1a(+) survivin(+) dendritic cell infiltration in dermal lesions of systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 17:275, 2015.
- 107) Mokuda S, Miyazaki T, Ito Y, Yamasaki S, Inoue H, Guo Y, Kong WS, Kanno M, Takasugi K, Sugiyama E, Masumoto J.: The proto-oncogene survivin splice variant 2B is induced by PDGF and leads to cell proliferation in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Scientific reports* 5:9795, 2015.
- 108) Kawashima M, Usui T, Okada H, Mori I, Yamauchi M, Ikeda T, Kajita K, Kito Y, Miyazaki T, Fujioka K, Ishizuka T, Morita H.: TAFRO syndrome: 2 cases and review of the literature. *Modern rheumatology*. In Press. 2015
- 109) Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, Miyazaki T, Ideta T, Kochi T, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shimizu M, Moriwaki H.: Impact of serum glycosylated *Wisteria floribunda* agglutinin-positive Mac-2 binding protein levels on liver functional reserves and mortality in patients with liver cirrhosis. *Hepatology Research*. In press, 2015.
- 110) Adachi Y, Mizutani Y, Shu E, Kanoh H, Miyazaki T, Seishima M.: Eosinophilic fasciitis associated with myositis. *Case Reports in Dermatology*. 7(1):79-83, 2015.
- 111) Tokuzumi M, Fujisawa T, Shu E, Kanoh H, Saigo C, Miyazaki T, Hamaguchi Y, Seishima M.: Anti-SRP Antibody-positive Myopathy with Universal Alopecia and Multiple Vitiligo. *Acta dermato-venereologica*. 85(4):497-498, 2015.
- 112) 一萬田正二郎、神宮邦彦、佐野健司、菅野祐幸: segmental arterial mediolysis が疑われる胆嚢動脈の壁破綻により肝漿膜下血腫を来した 1 剖検例. *診断病理* 32(4): 303-306, 2015.
- 113) Nakamura Y, Suzuki R, Mizuno T, Abe K, Chiba S, Horii Y, Tsuboi J, Ito S, Obara W, Tanita T, Kanno H, Yamauchi K.: Therapeutic implication of

- genetic variants of IL13 and STAT4 in airway remodelling with bronchial asthma. *Clinical and Experimental Allergy*. In press, 2015.
- 114) Iinuma C, Waki M, Kawakami A, Yamaguchi M, Tomaru U, Sasaki N, Masuda S, Matsui Y, Iwasaki S, Baba T, Kasahara M, Yoshiki T, Paletta D, Herrmann T, Ishizu A.: Establishment of vascular endothelial cell-reactive type II NKT cell clone from rat model of autoimmune vasculitis. *Int Immunol*. 27(2):105-114, 2015.
- 115) Ishihara S, Yasuda M, Ishizu A, Ishikawa M, Shirato H, Haga H.: Activating transcription factor 5 enhances radioresistance and malignancy in cancer cell. *Oncotarget*. 6(7):4602-4614, 2015.
- 116) Yamada Y, Tomaru U, Ishizu A, Ito T, Kiuchi T, Ono A, Miyajima S, Nagai K, Higashi T, Matsuno Y, Dosaka-Akita H, Nishimura M, Miwa S, Kasahara M.: Decreased proteasomal function accelerates cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in mice. *Lab Invest*. 95(6):625-634, 2015.
- 117) Tomaru U, Tsuji T, Kiuchi S, Ishizu A, Suzuki A, Otsuka N, Ito T, Ikeda H, Fukasawa Y, Kasahara M.: Decreased expression of a thymus-specific proteasome subunit 5t in Down syndrome patients. *Histopathology*. 67(2):235-244, 2015.
- 118) Iwasaki S, Suzuki A, Fujisawa T, Sato T, Shirai S, Kamigaki M, Otsuka N, Tomaru U, Ishizu A.: Fatal cardiac small vessel involvement in ANCA-associated vasculitis: an autopsy case report. *Cardiovasc Pathol*. 24(6):406-410, 2015.
- 119) Kawakami T, Yoon SY, Takeuchi S, Soma Y, Kuroha S, Yoshida S, Shida H, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A.: Novel monoclonal antibodies that recognize both rat and mouse phosphatidylserine/ prothrombin complexes. *Mod Rheumatol*. In press, 2015.
- 120) Nakazawa D, Shida H, Kusunoki Y, Miyoshi A, Nishio S, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A.: The responses of macrophages in interaction with neutrophils that undergo NETosis. *J Autoimmun*. In press, 2015.
- 121) 中沢大悟, 石津明洋: 特集「腎と免疫」 各論「ANCA 関連腎炎」. *腎と透析*. 78(5): 727-732, 2015.
- 122) 石津明洋: 特集「膠原病研究アップデート」 .血管炎症候群 .アレルギー・免疫 22(12): 1740-1747, 2015.
- 123) 志田玄貴, 石津明洋: 特集「ANCA 関連血管炎 (AAV)」 MPO-ANCA による血管傷害のメカニズム . *リウマチ科*. 54(6): 581-585, 2015
- 124) Kawakami T, Okano T, Takeuchi S, Kimura S, Soma Y: Complete resolution of refractory cutaneous arteritis by intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Int J Dermatol*. 54:e323-e325, 2015.
- 125) Kawakami T, Yoon SY, Takeuchi S,

- Soma Y, Kuroha S, Yoshida S, Shida H, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A.: Novel monoclonal antibodies that recognize both rat and mouse phosphatidylserine/ prothrombin complexes. *Mod Rheumatol*.29:1-2, 2015.
- 126) Kawakami T, Takeuchi S, Okano T, Inoue H, Soma Y: Therapeutic effect of autologous platelet-rich plasma on recalcitrant cutaneous ulcers in livedoid vasculopathy. *J Am Acad Dermatol Case Reports* 1:310-311, 2015.
- 127) 藤本学, 浅野善英, 石井貴之, 小川文秀, 川上民裕, 小寺雅也, 浅井純, 岩田洋平: 膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍の治療アルゴリズム. *Monthly Book Derma*.226: 71-77, 2015.
- 128) 川上民裕: 「診療の秘訣」皮膚血管炎アルゴリズム “川上アルゴリズム” の原点. *Modern Physician* 35:351-352, 2015.
- 129) 川上民裕: 皮膚症状を呈するなじみのない血管炎 なじみのない皮膚疾患を見逃さないコツ. *Monthly Book Derma*. 228: 39-46, 2015.
- 130) 川上民裕: クリオグロブリン定性試験の方法を教えてください スキルアップのためのQ&A. *皮膚アレルギーフロンティア*. 13:50,2015.
- 131) 川上民裕: 若手医師のためのエキスパートセミナー 血管炎 + 論文作成のコツ. *日臨皮会誌*. 32:51-54, 2015.
- 132) 川上民裕: 血管炎における抗凝固療法. *日本医事新報*. 4747:59-60, 2015.
- 133) 川上民裕: 採血後の青あざの機序. *日本医事新報*. 4751:63, 2015.
- 134) 川上民裕: IgA 血管炎の腎病変 (最近の話題) .*皮膚病診療*. 37:641-648, 2015.
- 135) 川上民裕: これが血管とリンパ管の像だ! 皮膚かたちアトラス. *Visual Dermatology*. 14:1164-1165, 2015.
- 136) 川上民裕: 皮膚型結節性多発動脈炎 免疫症候群 ( ) その他の免疫疾患を含めて. *日本臨床*. 別 34:766-771, 2015.
- 137) 川上民裕: IgA 血管炎 (旧名 Henoch- Schönlein 紫斑病) 免疫症候群 ( ) その他の免疫疾患を含めて. *日本臨床*. 別 34: 799-803, 2015.
- 138) 川上民裕: 血管炎 全身性強皮症とその鑑別疾患より 早期に正確に診断するために. *Visual Dermatology*.15:72-73, 2016.
- 139) 川上民裕: 「私の処方」リウマトイド血管炎 (悪性関節リウマチ) . *Modern Physician* 36:77, 2016.
- 140) Furukawa H, Oka S, Shimada K, Masuo K, Nakajima F, Funano S, Tanaka Y, Komiya A, Fukui N, Sawasaki T, Tadokoro K, Nose M, Tsuchiya N, Tohma S.: Autoantibody profiles in collagen disease patients with interstitial lung disease (ILD): Antibodies to major histocompatibility complex class I-related chain A (MICA) as markers of ILD. *Biomarker Insights*. 10: 63-73 doi: 10.4137/BMIMI.S28209. 2015.
- 141) Tsuchiya N, Ohashi J.: Editorial:

- Human immune system diversity and its implications in diseases. *J Hum Genet.* 60(11): 655-656; doi:10.1038/jhg.2015.101, 2015.
- 142) Furukawa H, Oka S, Shimada K, Tsuchiya N, Tohma S.: Genetics of interstitial lung disease: Vol de Nuit (Night Flight). *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine.* 95(S1): 1-7 doi: 10.4137/ CCRPRPM.S23283. 2015.
- 143) 土屋尚之: 膠原病および類縁疾患のゲノム解析の現況 ~ GWAS および post GWAS ~ . *リウマチ科* 54(4): 473-479, 2015.
- 144) 土屋尚之、川崎綾、岡笑美、古川宏: リウマチ・膠原病とHLA. *MHC.*22(2): 74-83, 2015.
- 145) Fujimoto S, Kobayashi S, Suzuki K: Epidemiology and classification of vasculitis-international comparative study and latest international trend. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 56;80-86, 2014 昨年度未報告分.
- 146) 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.* 24: 304-309, 2014 昨年度未報告分.
- 147) 小林 茂人: 強直性脊椎炎【脊椎関節炎の病態・診断・治療】. *分子リウマチ治療.*8:184-190, 2015.
- 148) 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* 144:S214-S216, 2015.
- 149) 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.*53:39-46, 2015.
- 150) 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. 34:694-697, 2015.
- 151) Kuroda Y, Asada R, So K, Yonezawa A, Nankaku M, Mukai K, Ito-Ihara T, Tada H, Yamamoto M, Murayama T, Morita S, Tabata Y, Yokode M, Shimizu A, Matsuda S, Akiyama H. A pilot study of regenerative therapy using controlled release of recombinant human fibroblast growth factor for patients with pre-collapse osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop.* [Epub ahead of print] 2015 Dec 29
- 152) Kumagai M, Marui A, Tabata Y, Takeda T, Yamamoto M, Yonezawa A, Tanaka S, Yanagi S, Ito-Ihara T, Ikeda T, Murayama T, Teramukai S, Katsura T, Matsubara K, Kawakami K, Yokode M, Shimizu A, Sakata R.: Safety and efficacy of sustained release of basic fibroblast growth factor using gelatin hydrogel in patients with critical limb ischemia.

- Heart Vessels [Epub ahead of print]  
2015 Apr 11.
- 153) 猪原 登志子, 藤元 昭一, 鈴木 和男, 遠藤 知美, 武曾 惠理: 【血管炎症候群とアフェレシス】 ANCA 関連血管炎に対するアフェレシス療法 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. 日本アフェレシス学会雑誌. 34(2):120-125, 2015.
- 154) 猪原 登志子: 【臨床研究・臨床試験の信頼性確保への取り組み】 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(疫学・臨床研究統合指針)の概要. 薬理と治療. 48(Suppl 1):s11-s21, 2015.
- 155) 杉原 毅彦, 伊賀 祥子, 濱野 慶朋, 武村 拓也, 山田 浩和, 新井 富生, 荒木 厚: 関節リウマチ, 片側性滲出性胸膜炎の治療中に, 肺炎で死亡した 1 例. 内科 116(2):310-318, 2015.
- 156) 瀧川 正紀, 増富 裕文, 島崎 良知, 濱野 慶朋, 石井 敏浩, 森 淑子, 石神 昭人: 日本薬学会年会要旨集. 135 年会 4 号 138, 2015.
- 157) 濱野 慶朋, 佐野 夏帆, 丸山 直記, 湯村 和子, 鈴木 和男: MPO-ANCA 関連血管炎自然発症モデル SCG/Kj マウスにおける腎炎関連遺伝子の解析. 日本腎臓学会誌. 57(3):600, 2015.
- 158) 濱野 慶朋, 湯村 和子: 老年医学からみた透析医療 老年医学のあゆみと現状 サルコペニア/フレイルティと透析医療の今日の問題. 臨床透析. 31(10):1219-1224, 2015.
- 159) Masayoshi Harigai, Takao Fujii, Yoshinari Takasaki, Koichi Amano, Shouichi Fujimoto, Eri Muso, Yohko Murakawa, Yoshihiro Arimura, Hirofumi Makino, and for the 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.* 17:305, 2015
- 160) Motomu Hashimoto, Toru Yamazaki, Masahide Hamaguchi, Takeshi Morimoto, Masashi Yamori, Keita Asai, Yu Isobe, Moritoshi Furu, Hiromu Ito, Takao Fujii, Chikashi Terao, Masato Mori, Takashi Matsuo, Hiroyuki Yoshitomi, Keiichi Yamamoto, Wataru Yamamoto, Kazuhisa Bessho, and Tsuneyo Mimori: Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in preclinical stage of arthritis patients. *PLoS One.* 10: e0122121, 2015.
- 162) 川嶋 聡子, 要 伸也: 全身性自己免疫疾患、血管炎症候群: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 in 免疫症候群. 日本臨床別冊 新領域別症候群シリーズ 免疫症候群第 2 版. 34:790-794, 2015.
- 163) 要 伸也: 急速進行性糸球体腎炎と ANCA 関連血管炎の最新治療. 医薬ジャーナル. 51:81-86, 2015.
- 164) Tokai N, Ogasawara M, Gorai M, Matsuki Y, Yamada Y, Murayama G, Sugisaki N, Nemoto T, Ando S, Minowa K,

- Kon T, Tada K, Matsushita M, Yamaji K, Tamura N, Makino S, Takasaki Y: Predictive value of bone destruction and duration of clinical remission for subclinical synovitis in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*.25: 540-545, 2015.
- 165) Doe K, Nozawa K, Hirai T, Tsushima H, Hayashi E, Hiruma K, Ando S, Nakano S, Kon T, Amano H, Yamaji K, Tamura N, Takasaki Y: Second-to-fourth Digit Ratio in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*.42:826-828, 2015.
- 166) Nakano S, Morimoto S, Suzuki S, Tsushima H, Yamanaka K, Sekigawa I, Takasaki Y: Immunoregulatory role of IL-35 in T cells of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 54:1498-1506, 2015.
- 167) Yamazaki H, Sakai R, Koike R, Miyazaki Y, Tanaka M, Nanki T, Watanabe S, Yasuda S, Kurita T, Kaneko Y, Tanaka Y, Nishioka Y, Takasaki Y, Nagasaka K, Nagasawa H, Tohma S, Dohi M, Sugihara T, Sugiyama H, Kawaguchi Y, Inase N, Ochi S, Hagiwara H, Hitoshi K, Miyasaka N, Harigai M, for the PREVENT Study Group: Assessment of Risks of Pulmonary Infection During 12 Months Following Immunosuppressive Treatment for Active Connective Tissue Diseases:A Large-scale Prospective Cohort Study. *J Rheumatol*.42:614-622, 2015.
- 168) Ishiyama K, Yashiro T, Nakano N, Kasakura K, Miura R, Hara M, Kawai F, Maeda K, Tamura N, Okumura K, Ogawa H, Takasaki Y, Nishiyama C: Involvement of PU.1 in NFATc1 promoter function in osteoclast development. *Allergol Int*. 64:241-247, 2015.
- 169) Honda D, Tsueshita K, Ohsawa I, Miyashita T, Inoshita H, Shimamoto M, Horikoshi S, Motimoto S, Takasaki Y, Tomino Y: Clinical Significance of Renal Interstitial Fibrosis in Patients with Lupus Nephritis. *Juntendo Med J*. 61:418-428, 2015.
- 170) Matsuki Y, Atsumi T, Yamaguchi K, Hisano M, Arata N, Oku K, Watanabe N, Sago H, Takasaki Y, Murashima A: Clinical features and pregnancy outcome in antiphospholipid syndrome patients with history of severe pregnancy complications. *Mod Rheumatol*. 25:215-218, 2015.
- 171) Tanaka M, Koike R, Sakai R, Saito K, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Hara M, Kawaguchi Y, Tohma S, Takasaki Y, Dohi M, Nishioka Y, Yasuda S, Miyazaki Y, Kaneko Y, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Miyasaka N, Harigai M: Pulmonary infections following immunosuppressive treatments during hospitalization worsen the short-term vital prognosis for patients with connective tissue disease-associated interstitial pneumonia. *Mod Rheumatol*.25:609-614, 2015.
- 172) Yasuda S, Atsumi T, Shimamura S, Ono K, Hiromura K, Sada K, Mori M, Takei S, Kawaguchi Y, Tamura N, Takasaki Y: Surveillance for the use of

- mycophenolate mofetil for adult patients with lupus nephritis in Japan. *Mod Rheumatol*. 25:854-857, 2015.
- 173) Hara R, Miyazawa H, Nishimura K, Momoi T, Nozawa T, Kikuchi M, Sakurai N, Kizawa T, Shimamura S, Yasuda S, Hiromura K, Sada KE, Kawaguchi Y, Tamura N, Takei S, Takasaki Y, Atsumi T, Mori M: A national survey on current use of mycophenolate mofetil for childhood-onset systemic lupus erythematosus in Japan. *Mod Rheumatol*.25:858-864, 2015.
- 174) 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*.17:305.2015.
- 175) 高崎芳成, 松下雅和, 土江健太郎, 蛭間香織, 山田祐介, 野澤和久: SmD ペプチドを抗原として用いた自己抗体測定試薬「エリア SmDp」の臨床的有用性の検討. *医学と薬学*. 72:139-146, 2015.
- 176) 高崎芳成: リウマチの注目療法. *健康*. 3:112-114, 2015.
- 177) 駒形嘉紀、有村義宏: RA 以外の膠原病に対する生物学的製剤治療の可能性: 血管炎症候群. *炎症と免疫*. 23:153-158, 2015.
- 178) 駒形嘉紀、有村義宏: ANCA 関連血管炎の診療ガイドラインのポイント. *Medical Practice*. 32:1159-1164, 2015.
- 179) 駒形嘉紀: AAV の分類と鑑別診断. *リウマチ科*.54:594-601, 2015.