

· 分担研究報告

【大型血管炎臨床分科会】

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究年度終了報告書

大型血管炎臨床分科会活動報告

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	小室 一成	東京大学医学部医学系研究科	循環器内科学	教授
	赤澤 宏	東京大学医学部医学系研究科	循環器内科学	講師
	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
	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 邦弘		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 I	特任講師

研究要旨 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

A. 研究目的

高安動脈炎(TAK)や巨細胞性動脈炎(GCA)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. 研究方法

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(GCA)と大阪大学(TAK)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。TAK 200 例、および GCA 200 例の登録を目標とする。

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

(倫理面への配慮) 疫学研究倫理指針に基づき、前向き研究に関しては、外来受診時に患者説明書を用いて、文書と口頭により説明を行い、研究協力に関する同意書を文書で取得する。後向き研究に関しては、外来にポスターを置き、研究対象患者に研究実施について通知する。

C. 研究結果

前向き研究、後ろ向き研究共に 31 施設から参加表明がある。前向き研究については、14 施設が倫理申請を終了し、4 名の患者登録がある。後向き研究については、17 施設が倫理申請を終了し、データを回収中である。合同研究班ガイドライン改訂は、各執筆予定者に 2015 年 11 月末を締め切りとして原稿を依頼中である。

D. 研究発表 1. 論文発表

表:

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

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

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

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

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

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

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

E. 学会発表 なし

F. 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働科学研究費補助金
分担研究年度終了報告書

高安動脈炎および巨細胞性動脈炎に関する診療ガイドライン 研究分

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

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

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

A. 研究目的

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

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

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

し、各種血清マーカーについて測定を行う。しかしながら前向き研究での症例数の蓄積は少数にとどまることも予想されるため、同様のフォーマットを用いて後ろ向き研究を並行して進め、大型血管炎の現在の臨床像について正確な把握に努める。一方で各種基準作成のためには、まず現在までの TAK、GCA の報告をまとめあげる文献 検討を行いガイドライン作成の草案を作成する。当科では高安動脈炎の予後についてまとめ、他の章との調整を行い、草案を作成する。

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

安動脈炎との診断名がついた症例は 111 例に上り、内訳としては循環器内科 39 例、血管外科 29 例、アレルギーリウマチ内科 48 例となる。一方巨細胞性動脈炎は 4 例で、全例ともにアレルギーリウマチ内科の症例となる。他に我々の施設では TKA 含めた大型血管炎のリスク評価および活動性評価についてより正確に評価するための血清学的マーカーを探索している。東京医科歯科大学循環器内科との共同研究にて IL12B の遺伝子変異が TAK のリスク因子であることを見出した (Matsumura T, Amiya E et al Heart Vessels 2015 in press) これは既報の HLA-B52 に加えて TAK の新たなリスク因子と考えられる。また活動性評価については文献的に matrix metalloproteinase 3 や 9 について、あるいは Tumor necrosis factor や IL12 など炎症関連のマーカーについての報告があるが、これら含めてまだ明らかにされていないことが多い。これについて今後の検討をすすめていく。なお今回の研究に関する倫理面への配慮についてであるが、研究目的のための血液を含めた生体試料の利用については、あらかじめ患者に試験概要の説明を行い、説明用紙、同意書を用意し、同意取得した場合のみ研究にリクルートする。研究実施に係る生データ類および同意文書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。患者 data については、被験者識別コードを用いて行う。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含めないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた被験者のデータを使用しない。今回は特に血液検査以外に侵襲的治療や検査は研究の範囲に含まれない。血液検査に関しても採取量は

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

D. 研究発表

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

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

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

- Accumulation and the Expansion Rate of Abdominal Aortic Aneurysms. *Circ J*. 2015 Dec 7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26639068.
- 4: Katagiri M, Takahashi M, Doi K, Myojo M, Kiyosue A, Ando J, Hirata Y, Komuro I. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration reflects severity of coronary artery disease in patients without heart failure and chronic kidney disease. *Heart Vessels*. 2015 Nov 27. [Epub ahead of print] PubMed PMID:26614309.
- 5: Yamaguchi T, Amiya E, Watanabe M, Komuro I. Improvement of Severe Heart Failure after Endovascular Stent Grafting for Thoracic Aortic Aneurysm. *Int Heart J*. 2015 Dec 2;56(6):682-5. doi: 10.1536/ihj.15-171. Epub 2015 Nov 6. PubMed PMID: 26549286.
- 6: Fujita D, Takeda N, Morita H, Kato M, Nishimura H, Inuzuka R, Taniguchi Y, Nawata K, Hyodo H, Imai Y, Hirata Y, Komuro I. A novel mutation of TGFBR2 causing Loey's-Dietz syndrome complicated with pregnancy-related fatal cervical arterial dissections. *Int J Cardiol*. 2015 Dec 15;201:288-90. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.109. Epub 2015 Aug 8. PubMed PMID: 26301661.
- 7: Takata M, Amiya E, Watanabe M, Yamada N, Watanabe A, Kawarasaki S, Ozeki A, Nakao T, Hosoya Y, Ando J, Komuro I. The association between orthostatic increase in pulse pressure and ischemic heart disease. *Clin Exp Hypertens*. 2015 Aug 19:1-7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26287795.
- 8: Ito M, Doi K, Takahashi M, Koyama K, Myojo M, Hosoya Y, Kiyosue A, Ando J, Noiri E, Yahagi N, Hirata Y, Komuro I. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts major adverse cardiovascular events after cardiac care unit discharge. *J Cardiol*. 2016 Feb;67(2):184-91. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.05.010. Epub 2015 Jul 27. PubMed PMID: 26228001.
- 9: Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Uehara M, Ando J, Nagai R, Komuro I. Relationship between serum IgG4 concentrations and atherosclerotic coronary plaques assessed by computed tomographic angiography. *J Cardiol*. 2015 Jul 8. pii: S0914-5087(15)00162-8. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.05.012. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26164687.
- 10: Imai Y, Morita H, Takeda N, Miya F, Hyodo H, Fujita D, Tajima T, Tsunoda T, Nagai R, Kubo M, Komuro I. A deletion mutation in myosin heavy chain 11 causing familial thoracic aortic dissection in two Japanese pedigrees. *Int J Cardiol*. 2015 Sep 15;195:290-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.178. Epub 2015

Jun 3. PubMed PMID: 26056961.

3. その他
特になし

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

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

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

Ⅴ. 知的財産権の出願・登録

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究年度終了報告書

新規発症の高安動脈炎患者にみられる臨床像の解析 研
究協力者 渡部芳子 川崎医科大学生理学 特任講師
研究分担者 種本和雄 川崎医科大学心臓血管外科学 教授

研究要旨

高安動脈炎新規発症者にみられる臨床像を、2001～2010 年度に提出された臨床調査個人票のデータをもとに解析した。記入が不明確な 574 票を除外し、1372 名分の新規登録時の個人票を解析した。うち女性は 83.8%で、以前の調査に比べ男性の比率が増加していた。合併症は、高血圧：39%、大動脈弁閉鎖不全：33%、大動脈瘤：15%で、性別・年齢と合併症は関連がなかった。罹患血管は、Ⅰ型とⅡ型が多く、約 85%は大動脈弓分枝の病変を有していた。冠動脈病変：9%、肺動脈病変：8%であったが、近年の画像診断法を用いた報告ではどちらも半数近くの患者で認められていた。若年女性で頭部や上肢の症状を呈した患者は、約 20%に過ぎなかった。中高年での発症者や男性では頭や上肢以外の病変を有することも多く、頭痛を含め何らかの疼痛を訴える場合が多いので、性別や年齢にとらわれず本症の可能性を疑い、早期診断につなげることが重要である。

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

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

C 研究結果

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

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

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

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

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

罹患血管に関しては、血管造影分類の型と型が多く、患者の約85%は大動脈弓分枝の病変を有していた。病変は、若年発症の女性患者では大動脈弓部分枝と弓部周辺に限局する傾向が認められた。男性患者では広範囲型や動脈瘤が多く、有していた合併症の数も多かったが、中高年の発症者では腹部限局型の頻度も比較的高かった。若年発症の男性患者では、腎動脈病変が比較的高頻度に認められた。登録までの期間による病型の差はなく、罹患血管の範囲は患者ごとに限定され、経時的にはさほど拡大しない可能性も示唆された。冠動脈病変の保有率は9%、肺動脈病変の保有率は8%であったが、近年の画像診断法を用いた報告ではどちらも半数近くの患者で認められるとされており、無症候性患者を含む全例では詳細な検索が行われなかったと推察する。

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

や年齢にとらわれず本症の可能性を疑い、早期診断につなげることが重要である。

D 健康危機情報

なし

E

1. 学会発表：なし

2. 論文発表：

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

F 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 難治性
血管炎に関する調査研究班（研究代表者：有村義宏） 分担研究
年度終了報告書

高安動脈炎の治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究

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

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

A. 研究の背景と目的

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

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

B. 研究方法

(1) 概要について：本研究は厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性血管炎の大型血管炎の研究班の中で行う臨床研究である。2007年4月から2014年4月に主治医の判断により参加施設において高安動脈炎と診断された患者で新たにステロイド療法が開始された症例あるいは再発例に対して PSL0.5mg/kg 以上を開始した患者あるいは生物学的製剤の投与が新たに開始された患者を対象とする。登録された患者に関して(1)これらの疾患の人口統計学的特徴と疾患特性、(2)実施されたステロイド療法、免疫抑制剤の内容と寛解導入率、再発率、予後(3)ステロイド治療の安全性、有害事象の発現状況につき後方視的に検討する。

(2) 対象：難治性血管炎調査班の研究施設において、2007年4月から2014年4月に主治医の判断により高安動脈炎と診断されて、新たにステロイド療法が開始された患者、および再発例に対して PSL0.5mg/kg 以上を開始した患者あるいは生物学的製剤の投与が新たに開始された患者を対象とする。本研究は後ろ向きの疫学研究であるため、参加施設は登録基準を満たす患者を可能な限り全例登録する。高安動脈炎の発症は女子では10歳代が最多であるため、10歳以上の未成年者も含む。目標症例数は高安動脈炎患者で200名以上とする。

(2) 研究方法

(ア) 倫理審査委員会の承認

(イ) 研究参加施設において、参加施設の外来にポス

ターまたはパンフレットを置き、研究対象患者に研

究実施を知らせる。倫理審査委員会が必要と判断し

た施設においては、主治医が対象患者の選択および

文書同意を取得する。

(ウ) 対象患者の研究用 ID を決定する。

(エ) 治療開始時・4週・8週・24週・52週・76

週・104週の臨床症状、治療内容、転帰、128週・

156週の転帰に関するデータ、治療開始時から104

週までの画像所見を症例報告書(CRF)へ記入。

各施設の責任医師(または主治医・研究補助者)は

匿名化された記入済みのCRFを研究本部にメールま

たは郵送する。

(オ) カルテの確認 コホート研究におけるデー

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

(カ) 解析、報告。[収集するデータ等に関する事項] 患者登録時に匿名化を行い、研究計画書に記載した項目を研究協力者は症例報告書(別紙)に記入し

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

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

（４）研究における倫理上の配慮

対象となる個人の権利の擁護のための配慮（プライバシー、苦痛・危険性）研究責任医師および研究分担医師が本研究に係るデータ類および同意書等を取扱う際は、対象患者の秘密保護に十分配慮する。研究結果を公表す

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

対象者の同意を得る方法（対象者本人、対象者以外の同意を要する場合）

A) 本研究は診療記録のみを使用する研究であり、疫学研究倫理指針に従って、個別同意を得る必要はない。研究開始時には、参加施設の外来にポスターまたはパンフレットを置き、研究対象患者に研究実施を知らせる。また、東京都健康長寿医療センター膠原病リウマチ科、大阪大学医学部附属病院循環器内科のホームページに本研究の実施のお知らせを掲載する（現在、中岡の異動先の国立循環器病研究センターにおいては臨死委員会の申請準備中）。これらの方法により、研究対象者からの研究参加拒否を可能とする。B) 各参加施設の倫理審査委員会等が文書同意の取得を求めた場合には、実施責任者・分担責任者は、倫理審査委員会で承認の得られた同意文書説明文書を患者に渡し、十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得る。研究報告書には患者の同意年月日を記載し、同意書は5年間保存した後に破棄される。ただし、死亡例・通院中止例についての個別同意は取得せず、上記A)と同様な研究対象者への掲示を行う。

C) 大阪大学医学部附属病院循環器内科では、外来通院中の患者については同意書を取得する。実施責任者は本研究計画書、同意説明文書、同意書および同意撤回書を治験等審査委員会、または倫理審査委員会に提出し、審議・承認を受けた後、研究を開始する。研究により生じる対象者への不利益及び危険性と研究上の利益の予測

本研究では後方視的な観察研究であるため、治療上の不利益などは発生しない。

臨床研究の実施に伴う被験者に生じた健康被害の補償のための保険その他必要な措置の内容及びインフォームド・コンセント 本研究は後方視的な観察研究であり、被験者に健康被害が生じることはない。

研究等で外部の医療機関や共同研究施設等に臨床情報を提供する場合

研究用 ID を使用して施設間での臨床情報の共有を行う。

C. 研究結果

(1) 高安動脈炎の治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究のプロトコル策定と倫理委員会申請 昨年度、大型血管炎分科会長の磯部教授の施設（東京医科歯科大学）で院内倫理委員会に申請して承認を得た。これを受けて、本年度は本調査班研究の研究分担者、研究協力者の各施設で倫理委員会申請を順次進めている。これまでに22施設で倫理委員会での承認がなされているほか、8施設が本調査研究参加に同意しており、2016年3月までに倫理委員会での承認がなされる予定である。

本観察研究の予想登録数は、TAK については東京医科歯科大学循環器内科 / 膠原病リウマチ内科 19 例、京都大学医学部免疫膠原病内科 19 例、大阪大学医学部循環器内科 17 例、聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病アレルギー内科学 15 例、産業医科大学第 1

内科学 15 例、杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科 13 例、川崎医科大学心臓血管外科学 7 例、浜松医科大学第 3 内科 6 例、名古屋市立大学呼吸器免疫アレルギー内科学 6 例、埼玉医大総合医療センターリウマチ膠原病内科 5 例、島根大学医学部膠原病内科 4 例、愛媛大学血液免疫感染症内科学 3 例、東京都長寿医療センター膠原病リウマチ科 1 例であり、総計 130 例がこれまで登録可能と見積もられている。

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

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

D. 考察 本研究では、研究班の各施設における

2007 年以降の高安動脈炎患者の (1) 人口統計学的特徴と疾患特性, (2) 実施されたステロイド療法、免疫抑制剤の内容と寛解導入率、再発率、予後 (3) ステロイド治療の安全性、有害事象の発現状況を調査検討する予定である。これらの情報を集積することで、我が国の高安動脈炎患者の疫学的現状、治療の現状を把握することが可能となると考えられる。高安動脈炎はステロイドによる治療による寛解維

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

F. 研究発表

(研究分担者に下線)

[雑誌論文](計6件)

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

[学会発表](計4件)

(国内学会発表)

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

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

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録 な
し
3. その他 な
し

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

高安動脈炎と潰瘍性大腸炎の合併例の解析

研究分担者 吉藤 元 京都大学大学院医学研究科 内科学講座臨床免疫学 院内講師

研究要旨 高安動脈炎（TAK）への合併が報告されてきた潰瘍性大腸炎（UC）について、多施設共同による疫学調査を行った。TAK 470 例を集積したところ 6.4%（30 例）が UC を合併していた。HLA-B*52 保有率は TAK 単独例の 50.7% に比べ UC 合併 TAK 例で 92.6% と著しく高まっており（ $p=0.00001$ ）両疾患が遺伝的背景を共有することが示唆された。京都大学医学部附属病院の UC 合併 TAK 7 例中、4 例で TAK が先に発症し、そのうち 3 例は UC の初発症状が下痢だった。3 例で UC が先に発症し、そのうち 2 例は頸部痛で TAK を発症していた。TAK に UC を合併することを確認し、遺伝学的検討の結果から、2 つの疾患が遺伝的背景を共有することから、TAK でみられる腸管病変を UC と認識してよいと考えられた。TAK 患者で下痢持続がみられたら大腸カメラが推奨され、UC 患者で頸部痛がみられたら頸動脈エコーが推奨される。

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

B. 研究方法

14 の施設より TAK 470 例を集積し、臨床情報を診療録より得て、解析した。
（倫理面への配慮）

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

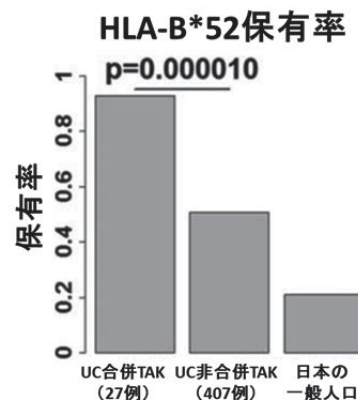
C. 研究結果

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

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

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

図 1. TAK 患者の HLA-B*52 保有率



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

結論として、今回、TAK の 6.4% に UC を合併することを確認し、遺伝学的検討の結果から、2 つの疾患が遺伝的背景を共有することから、TAK でみられる腸管病変を（他の腸疾患ではなく）UC と認識してよいと考えられた。今後、診療ガイドラインの策定を進めていくが、TAK 患者で下痢持続がみられたら大腸カメラが推奨され、UC 患者で頸部痛がみられたら頸動脈エコーが推奨される。

D. 健康危険情報 なし

E. 研究発表 1. 論文発表

表論文発表

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

2. 学会発表

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

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

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

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

【中·小型血管炎臨床分科会】

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

難治性血管炎に関する調査研究班

（分担）研究平成 27 年度終了報告書

中小型血管炎臨床分科会活動報告

分科会長：針谷 正祥（東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 特任教授）

研究分担者

天野 宏一	埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科	教授
伊藤 聡	新潟県立リウマチセンターリウマチ科	副院長
勝又 康弘	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター	講師
駒形 嘉紀	杏林大学医学部第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科	准教授
佐田 憲映	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学講座	准教授
土橋 浩章	香川大学医学部血液・免疫・呼吸器内科	講師
中山 健夫	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野	教授
堀田 哲也	北海道大学病院内科 II	講師
本間 栄	東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野(大森)	教授 和
田 隆志	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科血液情報統御学	教授

研究協力者

板橋美津世	東京女子医科大学第四内科	講師
臼井 丈一	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学	准教授
遠藤 知美	公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科	副部長
小川 法良	浜松医科大学第三内科	講師
川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・展開医療科学講座	教授
川口 鎮司	東京女子医科大学リウマチ膠原病内科	教授
川嶋 聡子	杏林大学第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科	任期制助教
神田 隆	山口大学大学院医学系研究科神経内科学	教授
岸部 幹	旭川医科大学耳鼻科	助教(学内講師)
栗原 泰之	聖路加国際病院放射線科	部長
黒崎 敦子	公益財団法人結核予防会複十字病院・放射線診断科	部長
小松田 敦	秋田大学医学部血液・腎臓・リウマチ内科	准教授
高瀬 博	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科眼科学	講師

竹田 慎一	黒部市民病院 院長
田中 良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座 教授]
谷口 正実	国立病院機構相模原病院アレルギー科・呼吸器内科 センター長
富田 誠	東京医科歯科大学医学部附属病院臨床試験管理センター 准教授 中
野 正明	新潟大学医学部 保健学科 臨床生体情報学 教授
中屋 来哉	岩手県立中央病院腎臓内科 医長
長坂 憲治	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座 准教授
難波 大夫	名古屋市立大学大学院医学研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学 病院准教授
南郷 栄秀	公益社団法人地域医療振興協会東京北医療センター 総合診療科 医長
萩野 昇	帝京大学ちば総合医療センター 血液・リウマチ内科 講師
林 太智	筑波大学医学医療系内科膠原病・リウマチ・アレルギー 准教授
原 章規	金沢大学 医薬保健研究域医学系 未来医療研究人材養成拠点形成事業 特任准教授
原淵 保明	旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室 教授
坂東 政司	自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 准教授
坂野 章吾	愛知医科大学腎臓リウマチ膠原病内科 教授
本間 栄	東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野(大森) 教授
本間 則行	新潟県立新発田病院内科 副院長
武曾 恵理	公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎泌尿器センター 腎臓内科 主任部長
村川 洋子	島根大学医学部内科学講座内科学第三内科 准教授
山村 昌弘	岡山済生会総合病院内科 特任副院長

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

A. 研究目的 中小型血管炎には抗好中球細胞質抗体(ANCA)関

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

B. 方法 今回作成するガイドラインは、「診療ガイドライン部分」と「概説部分」の2つのパートから構成される。

1) 診療ガイドライン部分の作成 ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループ

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

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

3) 昨年度当分科会で実施した他の研究

平成26年度に当分科会で実施した以下の研究課題については、日本医療研究開発機構難治性血管炎診療のエビデンス構築のための戦略的研究班で実施したので、本報告書には記載していない。

i. ANCA関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究(RemIT-JAV)

ii. ANCA関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究(RemIT-JAV-RPGN)

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

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

C. 結果

1) 診療ガイドライン部分の作成

システムティックレビュー

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

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。

D. 考察

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

E. 健康危険情報

特記事項なし

F. 研究発表 論文発表

表

1. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Arimura Y, Makino H; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Issues associated with the Ministry of Health, Labour and Welfare diagnostic criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Reclassification of patients in the prospective cohort study of Remission Induction Therapy in Japanese patients with ANCA-associated vasculitides according to the MHLW criteria. *Mod Rheumatol.* 2015 Jul;25(4):657-9.
2. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Takasaki Y, Amano K, Fujimoto S, Muso E, Murakawa Y, Arimura Y, Makino H; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of

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

3. Katsumata Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Interstitial Lung Disease with ANCA-associated Vasculitis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2015 Sep 23;9(Suppl 1):51-6.

4. Sakai R, Shibata A, Chino K, Kondo T, Okuyama A, Takei H, Amano K. Corticosteroid- and cyclophosphamide-free treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis using tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2015 Sep;25(5):810-1.

5. Ganesh Raghu, Bram Rochweg, Yuan Zhang, Carlos A. Cuello Garcia, Arata Azuma, Juergen Behr, Jan L. Brozek, Harold R. Collard, William Cunningham*, Sakae Homma, Takeshi Johkoh, Fernando J. Martinez, Jeffrey Myers, Shandra L. Protzko, Luca Richeldi, David Rind, Moises Selman, Arthur Theodore, Athol U. Wells, Henk Hoogsteden, and Holger J. Schunemann; on behalf of the ATS, ERS, JRS, and ALAT. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 192: e3-e9, 2015

6. Oku K, Amengual O, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. An independent validation of the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score in a Japanese cohort of patients with autoimmune diseases. *Lupus.* 2015 Jun;24(7):774-5.

7. Tanimura K, Jin H, Suenaga T, Morikami S, Arase N, Kishida K, Hirayasu K, Kohyama M, Ebina Y, Yasuda S, Horita T, Takasugi K, Ohmura K, Yamamoto K, Katayama I, Sasazuki T, Lanier LL, Atsumi T, Yamada H, Arase H. beta2-Glycoprotein I/HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid

syndrome. *Blood*. 2015 Apr 30;125(18):2835-44.

8. Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, Kirino Y, Maejima Y, Nakaoka Y, Takahashi M, Amiya E, Tamura N, Nakajima T, Origuchi T, Horita T, Matsukura M, Kochi Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayamada S, Saito K, Wada Y, Narita I, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Ohmura K, Atsumi T, Tanemoto K, Miyata T, Kuwana M, Komuro I, Tabara Y, Ueda A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Takayasu arteritis and ulcerative colitis: high rate of co-occurrence and genetic overlap. *Arthritis & rheumatology*. 2015 May;67(8):2226-32.

9. Watanabe K, Yasuda S, Noguchi A, Horita T, Atsumi T. Coronary and mesenteric involvement in polyarteritis nodosa. *Arthritis & rheumatology*. 2015 Feb;67(2):583.

10. 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* 2015 [Epub ahead of print]

11. 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

12. Hirayama K, Kobayashi M, Usui J, Arimura Y, Sugiyama H, Nitta K, Muso E, Wada T, Matsuo S, Yamagata K. Pulmonary involvements of

anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan. *Nephrol Dial Transplant, Suppl* 1:i83-93, 2015

13. 鈴木亜衣香、佐藤敬太、臼井優介、本間 栄：AAVの肺病変. *リウマチ科* 54：602-609, 2015
学会発表

1. Sada KE. Multicenter studies for antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis in Japan
第59回日本リウマチ学会総会・学術集会
2. 本間 栄：特発性間質性肺炎の改訂ガイドライン. 第55回日本呼吸器学会学術講演会(教育講演), 東京, 2015.4
3. Ohmura K, Horita T, Sugawara E, Hisada R, Hattori T, Nakagawa I, Shimamura S, Noguchi A, Shida H, Watanabe T, Shimizu Y, Kato M, Oku K, Bohgaki T, Yasuda S, Atsumi T. Rituximab treatment for refractory or relapsing anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. The 17th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress, 6-9 September 2015, Chennai, India
4. 和田隆志 .腎臓病の病態とバイオマーカー探索 (口演) 日本薬物動態学会 2015.11.12(東京)

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

【臨床病理分科会】

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
分担研究年度終了報告書

臨床病理分科会活動報告

臨床病理分科会

分科会長	石津明洋	北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野	教授
研究分担者	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 研
研究協力者	池田栄二	山口大学大学院医学系研究科病理形態学分野	教授
	岩月啓氏	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野	教授
	小川弥生	NPO 法人北海道腎病理センター	副理事長
	鬼丸満穂	九州大学大学院医学研究院病理病態学講座	助教
	黒川真奈絵	聖マリアンナ医科大学大学院 疾患バイオマーカー・標的分子制御学	准教授 平
	橋淳一	慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター	講師
	中沢大悟	北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野 (海外留学中)	
	吉田雅治	東京医科大学八王子医療センター腎臓内科	教授

研究要旨

1. 診療ガイドラインの作成・改訂のため、血管炎症例の病理組織学的所見・血清学的所見・遺伝子/遺伝学的所見につき、診断・重症度・臨床所見・治療反応性等との関連を解析した。システマティックレビュー(SR)が可能なクリニカルクエスション(CQ)について SR を行い、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。
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、運用マニュアルの検討を行った。
3. ウェブ版血管炎アトラスの編集を開始した。

A. 研究目的 実地臨床医ならびに実地病理医の血管炎診療の質を高めることを目的とする。

B. 研究方法

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。
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。

C. 研究結果

- 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。

D. 考察(今後の計画)

1-1. 中・小型血管炎分科会が作成中の

ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン改訂版に反映させる。

1-2. 各分担研究報告書に記載。

2. 平成 28 年 7 月までを目途に試用期間を設け、運用に当たったの問題点を抽出する。

3. 写真の著作権の確認と、利用者が写真をダウンロードして使用できる条件について検討する。

F. 研究発表 各分担研究報告書に記載。

G. 知的財産権の出願・登録状況 各分担研究報告書に記載。

ANCA 関連血管炎性中耳炎の中耳貯留液中の MPO-DNA 複合体 研
究分担者 石津 明洋 北海道大学大学院保健科学研究院 教授

研究要旨

ANCA 関連血管炎性中耳炎は、非血管炎性の滲出性中耳炎とは異なる疾患単位と考えられている。両者の違いを明確にするため、中耳貯留液中の MPO-DNA 複合体を測定した。その結果、ANCA 関連血管炎性中耳炎 5 例中 2 例の中耳貯留液に高濃度の MPO-DNA 複合体が検出された。非血管炎性の滲出性中耳炎 5 例中には、中耳貯留液中の MPO-DNA 複合体が高濃度を示す症例は認めなかった。中耳貯留液中の MPO-DNA 複合体が ANCA 関連血管炎性中耳炎の診断根拠となる可能性があり、今後、症例を増やして解析する必要がある。

例中には、中耳貯留液中の MPO-DNA 複合体が高濃度を示す症例は認めなかった。

A. 研究目的

ANCA 関連血管炎性中耳炎は、非血管炎性の滲出性中耳炎とは異なる疾患単位と考えられている。ANCA 関連血管炎の病態生理に好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps: NETs) が関与している。NETs は液相では MPO-DNA 複合体として検出される。ANCA 関連血管炎性中耳炎と非血管炎性の滲出性中耳炎の違いを明確にすることを目的とし、中耳貯留液中の MPO-DNA 複合体を測定する。

D. 考察

ANCA 関連血管炎性中耳炎では、病変局所で NETs の形成が亢進している可能性がある。

E. 結論

中耳貯留液中の MPO-DNA 複合体が ANCA 関連血管炎性中耳炎の診断根拠となる可能性があり、今後、症例を増やして解析する必要がある。

B. 研究方法

北海道大学病院耳鼻咽喉科で治療を受け

る ANCA 関連血管炎性中耳炎患者ならびに滲出性中耳炎患者の中耳貯留液(0.1 ml)を用いる。

MPO-DNA 複合体は既報に従い ELISA で測定する。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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.

2) 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.

(倫理面への配慮) 検体は、書面によるインフォームド・コ

ンセントが得られた患者から採取する。なお、本研究は、北海道大学病院自主臨床試験審査委員会の承認を得ている(研究責任者: 北海道大学耳鼻咽喉科講師 中丸裕爾)。

C. 研究結果

ANCA 関連血管炎性中耳炎 5 例中 2 例の中耳貯留液に高濃度の MPO-DNA 複合体が検出された。非血管炎性の滲出性中耳炎 5

- 3) 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.
- 4) 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 $\beta 5t$ in Down syndrome patients. *Histopathology* 67(2): 235-244, 2015.
- 5) 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): 408-410, 2015.
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
2. 学会発表
- 1) Ishizu A, Nakazawa D, Shida H, Kusunoki Y, Miyoshi A, Nishio S, Tomaru U, Atsumi T, Yoshida M. NETs-ANCA vicious cycle in MPO-ANCA-associated vasculitis. 17th International Vasculitis and ANCA Workshop, London, 2015.
- 2) Ishizu A, Inuma C, Waki M, Yamaguchi M, Kawakami A, Nishioka Y, Sasaki N, Tomaru U, Yoshiki T, Paletta D, Herrmann T. Establishment of vascular endothelial cell-reactive type II NKT cell clone from rat model of autoimmune vasculitis. 17th International Vasculitis and ANCA Workshop, London, 2015.
- 3) 石津明洋. MPO-ANCA 関連血管炎における NETs-ANCA 悪循環. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム「ANCA 関連血管炎の Update」, 名古屋, 2015.
- 4) 川上民裕, 志田玄貴, 中沢大悟, 外丸詩野, 石津明洋. 動物モデル全身に血栓形成を誘導させる新規抗リン脂質抗体の作成に成功した. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会ワークショップ「血管炎」, 名古屋, 2015.
- 5) 志田玄貴, 中沢大悟, 外丸詩野, 川上民裕, 渥美達也, 石津明洋. 抗ラクトフェリン抗体の病原性. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会ワークショップ「血管炎」, 名古屋, 2015.

- 6) 宮島祥太, 外丸詩野, 石津明洋, 木内静香, 大井智貴, 笠原正典. 胸腺 T 細胞選択におけるプロテアソームキモトリプシン様活性サブユニットの役割. 第 104 回日本病理学会総会, 名古屋, 2015.
- 7) 伊藤智樹, 外丸詩野, 大村 優, 戸松留花, 石津明洋, 笠原正典. プロテアソーム機能低下マウスにおける記銘力障害の解析. 第 104 回日本病理学会総会, 名古屋, 2015.
- 8) 三次有奈, 山田真衣, 館山ゆう, 楠 由宏, 志田玄貴, 中沢大悟, 外丸詩野, 三好秀明, 渥美達也, 石津明洋. 高血糖による好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps: NETs) の形成亢進. 第 104 回日本病理学会総会, 名古屋, 2015.
- 9) 岩崎沙理, 古屋充子, 桑原博昭, 大槻雄士, 石津明洋, 桑原 健, 鈴木 昭. 気胸を反復し肺部分切除を契機に診断に至った BHD 症候群の一例. 第 104 回日本病理学会総会, 名古屋, 2015.
- 10) 木内静香, 外丸詩野, 辻 隆裕, 石津明洋, 鈴木 昭, 大塚紀幸, 伊藤智樹, 池田 仁, 深澤雄一郎, 笠原正典. ダウン症患者の胸腺におけるプロテアソームサブユニット $\beta 5t$ の発現低下. 第 104 回日本病理学会総会, 名古屋, 2015.
- 11) 河内麻里亜, 横山達也, 大塚紀幸, 藤本俊郎, 池田 仁, 高木芳武, 石津明洋, 外丸詩野, 笠原正典. 壁在結節を伴う卵巣粘液産生腺癌の 3 例. 第 104 回日本病理学会総会, 名古屋, 2015.
- 12) 安部樹太郎, 有賀 茜, 外丸詩野, 木内静香, 石津明洋, 大塚紀幸, 清水知浩, 丸川活司, 松野吉宏, 笠原正典. 血管炎症候群の分類と臨床病理. Type B 胸腺腫, 胸腺癌におけるカテプシンの発現. 第 104 回日本病理学会総会, 名古屋, 2015.
- 13) 岡野達郎, 竹内そら, 相馬良直, 鈴木和 男, 鈴木浩也, 月田佐智子, 石津明洋, 川上民裕. 抗モエシン抗体は, 皮膚動脈炎が結節性多発動脈炎へ移行する時, 上昇する. 第 20 回血管病理研究会, 大阪, 2015.
- 14) 岩崎沙理, 岡本賢三, 小島哲弥, 藤田裕美, 清水亜衣, 鈴木 昭, 石津明洋. Wegener 肉芽腫症と Necrotizing sarcoid granulomatosis との鑑別に苦慮した一例. 第 20 回血管病理研究会, 大阪, 2015.
- 15) 石津明洋. 標本レビュー: Cogan 症候群の大動脈病変. 第 20 回血管病理研究会, 大阪, 2015.
- 16) 川上民裕, 岡野達郎, 竹内そら, 相馬良直, 鈴木和男, 鈴木浩也, 月田佐智子, 石津明洋. 抗モエシン抗体と皮膚動脈炎から結節性多発動脈炎への移行との関係. 第 21 回 MPO 研究会, 東京, 2015.
- 17) 志田玄貴, 八反田文彦, 佐藤 遥, 橋本展洋, 林 晃正, 三次有奈, 楠 由宏, 中沢大悟, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. MPO-ANCA 関連血管炎における NETs-ANCA 悪循環. 第 21 回 MPO 研究会, 東京, 2015.
- 18) 石津明洋. 病原菌と戦う好中球の必殺技 好中球細胞外トラップ. 北海道大学大学院保健科学研究院公開講座 2015. ようこそ! ヘルスサイエンスの世界へ, 札幌, 2015.
- 19) Ishizu A, Nakazawa D, Shida H, Kusunoki Y, Miyoshi A, Nishio S, Tomru U, Atsumi T. Macrophages transiently reinforce

neutrophil extracellular trap (NET)-related immunity and thereafter remove neutrophils that undergo NETosis. 第44回日本免疫学会総会・学術集会, 札幌, 2015.

20) Nishioka Y, Yamaguchi M, Kawakami A, Munehiro M, Tomaru U, Ishizu A. Identification of autoantigen recognized by rat vascular endothelial cell-reactive vasculitis-inducible type II NKT cell clone. 第44回日本免疫学会総会・学術集会, 札幌, 2015.

21) Miyajima S, Tomaru U, Ishizu A, Kiuchi S, Kasahara M. Aberrant expression of proteasomes affects T cell selection. 第44回日本免疫学会総会・学術集会, 札幌, 2015.

㊦. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許登録 該当なし。
2. 実用新案登録 該当なし。
3. その他 該当なし。

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業) 分
担研究年度終了報告書

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

研究分担者 菅野 祐幸 信州大学学術研究院医学系教授

研究要旨 血管炎病変で浸潤するリンパ球に注目し、そのサブセットを検討した。ANCA 関連血管炎を除く皮膚筋性動脈炎の24症例について、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。血管壁に浸潤するリンパ球は、疾患、時相にかかわらず、 $CD3 > CD20, CD8 > CD4$ の傾向があった。また内膜に局限すると、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。

A. 研究目的 血管炎においては多彩な免疫担当細胞の浸潤がみられる。その中で、血管炎病変で浸潤するリンパ球に注目し、そのサブセットを検討した。

B. 研究方法

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。
(倫理面への配慮) ヒト組織を使用する研究のため、信州大学医学部医倫理委員会へ申請し、承認されている(承認番号3136)。

C. 研究結果 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。また内膜に局限すると、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。

D. 研究発表

1. 論文発表

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 巻(4号), 303-306, 2015

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. Clin. Exp. Allergy (in press)

2. 学会発表: 一萬田正二郎、神宮邦彦、佐野健司、菅野祐幸. 胆嚢動脈のsegmental arterial mediolysisによる肝漿

膜下血腫から腹腔内穿破を来したと考えられた1 剖検
例 第 104 回日本病理学会総会,2015.4.30-5.2, 名
古屋

菅野祐幸、一萬田正二郎.慢性活動性 EB ウイルス
感染症に合併する血管病変.第 12 回 EB ウイルス
研究会,2015.7.20-21, 出雲

Ⅴ.知的財産権の出願・登録状況 1.特許取得:なし

2.実用新案登録:なし

3.その他:なし

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

研究分担者 土屋 尚之 筑波大学大医学医療系 教授

研究要旨

われわれは本研究班を中心とする多施設共同研究により、昨年度までに、日本人 AAV 356 例における HLA-DRB1, DPB1 遺伝子のアリルタイピングの結果を報告した。本年度は、さらに AAV 検体数を 468 例まで増やし、この関連をより詳細に検討した。MPA ($P=7.7 \times 10^{-4}$, Bonferroni 補正 P [P_{corr}]=0.016, オッズ比 [OR]=1.56, 95% 信頼区間 [CI] 1.21-2.01) および MPO-AAV ($P=2.1 \times 10^{-4}$, $P_{\text{corr}}=0.0043$, 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 ($P=6.3 \times 10^{-4}$, $P_{\text{corr}}=0.013$, OR=0.47, 95%CI 0.30-0.74) および MPO-AAV ($P=2.3 \times 10^{-5}$, $P_{\text{corr}}=4.9 \times 10^{-4}$, 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 $P_{\text{adjusted}}=0.019$, $OR_{\text{adjusted}}=3.48$, 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。

A. 研究目的

抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody [ANCA])関連血管炎(ANCA-associated vasculitis, AAV)は、臨床症状により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(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis [EGPA])に、ANCA の抗原特異性により myeloperoxidase(MPO) -ANCA 陽性群、proteinase 3 (PR3)-ANCA 陽性群に分類され

る。これらの疫学には明確な集団差が存在し、北部ヨーロッパ集団では GPA、PR3-ANCA 陽性 AAV が大部分を占めるのに対し、日本では MPA、MPO-ANCA 陽性 AAV が大部分を占める(Fujimoto et al., Rheumatology 2011)。われわれは本研究班を中心とする多施設

共同研究により、昨年度までに、日本人 AAV 356 例における HLA-DRB1, DPB1 遺伝子のアリルタイピングにより、MPA、MPO-ANCA 陽性群において DRB1*09:01 が疾患感受性に関連することを報告してきた

(Tsuchiya et al., J Rheumatol 2003, Tsuchiya et al., Genes Immun 2006, Tsuchiya, Clin Exp Nephrol 2013)。また、*DRB1*13:02* が疾患抵抗性に関連することを見出した。一方、ヨーロッパにおけるゲノムワイド関連研究 (genome-wide association study [GWAS]) では、GPA および PR3-ANCA 陽性 AAV においては *HLA-DP* 領域に最も強い関連が報告され (Lyons et al., N Engl J Med 2012)、北米における GWAS においても、GPA との最も強い関連は *HLA-DP* 領域に観察され、imputation の結果、*HLA-DPB1*04* アリルが強く関連すると報告された (Xie et al., Arthritis Rheum 2013)。われわれは、日本人集団においても、PR3-ANCA 陽性群においては、ヨーロッパ系集団同様、*DPB1*04:01* が疾患感受性に関連する傾向が認められることを見出した。一方、*DPB1*04:01* は *DRB1*13:02* と連鎖不平衡にあり、MPO-ANCA 陽性群では抵抗性との関連が認められた

AAV における疫学的集団差に各集団の遺伝的背景の違いが寄与しているのか否かは、それぞれの集団における MPA と GPA、MPO-ANCA 陽性 AAV と PR3-ANCA 陽性 AAV の比較が必要であるが、アジア集団においては、GPA、PR3-ANCA 陽性 AAV の頻度が低いことから、十分な検討がなされていない。

AAV のような難治性疾患の遺伝要因の解明は、将来的に、ハイリスク群の同定、遺伝因子と相互作用する環境要因の探索とそれを利用した予防医学の開発にむすびつく

と期待される。昨年度までの本研究班において、日本人 AAV 356 例うち MPA 220 例、GPA 69 例、MPO-ANCA 陽性 300 例、PR3-ANCA 陽性 41 例)の *HLA-DRB1*、*DPB1* の解析結果を報告した。本年度は、さらにサンプルサイズが増加し、合計 AAV 468 例について、*DRB1*、*DPB1* 遺伝子型を決定し、日本人 AAV における各サブセットの関連を検討するとともに、ヨーロッパ系集団にとの比較を行った。

B. 研究方法 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 [槇野班]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、EGPA 56 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。

(倫理面への配慮)

平成 11～13 年度「難治性血管炎に関する調査研究班」において多施設共同研究により提供を受け、連結不可能匿名化された形で保管されていた試料については、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」

(平成 13 年 3 月 29 日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)に則り、「遺伝子研究の同意を得た既収集匿名検体」として使用する研究計画を筑波大学医学医療系ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会に諮り、承認を受けた。

また、「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」「進行性腎障害に関する調査研究班」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おいて提供を受けた試料および健常対照群については、それぞれ、筑波大学医学医療系ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会および各施設の倫理審査委員会に諮り、承認を受けた研究計画に則り、インフォームドコンセントに基づき、連結可能匿名化された試料を用いて施行された。

以上により、本研究には倫理面の問題がないと判断した。

C. 研究結果

1. 臨床分類別の関連解析

EMEA 分類別の解析では、アリル頻度の比較において、MPA における *DRB1*09:01*

の有意な増加 ($P=7.7 \times 10^{-4}$, Bonferroni 補正 P (P_{corr})=0.016, オッズ比[OR] 1.56, 95%信頼区間[CI] 1.21-2.01)と、*DRB1*13:02* の有意な減少 ($P=6.3 \times 10^{-4}$, P_{corr} =0.013, OR 0.47, 95%CI 0.30-0.74) が確認された。*DPB1* では、*DPB1*04:01* が減少傾向を示した ($P=0.0090$, P_{corr} =0.081, OR 0.51, 95%CI 0.31-0.85) が、これは、*DRB1*13:02* との連鎖不平衡による二次的な減少であった。

一方、GPA においては *DRB1*08:02* の増加傾向 ($P=0.0064$, P_{corr} =0.13, OR 2.67, 95%CI 1.38-5.17) が検出されたが、*DRB1*09:01*, *DRB1*13:02* の関連は検出されなかった。*DPB1* にも有意な関連を示すアリルは見られなかった。しかし、連鎖不平衡の見られる *DRB1*13:02* と *DPB1*04:01* を互いに調整すると、*DRB1*13:02* には抵抗性 ($P_{\text{adjusted}}=0.0066$, corrected $P_{\text{adjusted}}=0.14$, OR 0.29, 95%CI 0.11-0.68), *DPB1*04:01* には感受性 ($P_{\text{adjusted}}=0.015$, corrected $P_{\text{adjusted}}=0.14$, OR 2.55, 95%CI 1.17-5.48) との関連傾向が認められた。

2. ANCA 特異性による分類別の関連解析

ANCA 特異性別の分類では、MPO- AAV 群では、*DRB1*09:01* の有意な増加 ($P=2.1 \times 10^{-4}$, P_{corr} =0.0043, OR 1.57, 95%CI 1.24-1.98)、*DRB1*13:02* の有意な減少 ($P=2.3 \times 10^{-5}$, P_{corr} = 4.9×10^{-4} , OR 0.42, 95%CI 0.28-0.64) が検出された。*DPB1*04:01* においても有意な減少が観察された ($P=2.1 \times 10^{-4}$, P_{corr} =0.0019, OR 0.40, 95%CI 0.24-0.67) が、MPA 同様、これは *DRB1*13:02* との連鎖不

平衡による二次的関連であった。一方、PR3-ANCA 陽性 AAV では、*DRB1*、*DPB1* ともに有意な関連を示すアリルは検出されなかったが、互いの連鎖不平衡を調整すると、*DRB1*13:02* に減少傾向 (Padjusted=0.028, corrected Padjusted=0.59, OR 0.36, 95%CI 0.14-0.86), *DPB1*04:01* に増加 (Padjusted=0.0021, corrected Padjusted=0.019, OR 3.48, 95%CI 1.55-7.78) が検出された。

3. 考察

本研究の結果、MPO-AAV、MPA の疾患感受性と *DRB1*09:01*、抵抗性と *DRB1*13:02* との関連が確認された。

さらに、サンプルサイズの増加に伴い、GPA、PR3-AAV において、互いに連鎖不平衡にある *DRB1*13:02*、*DPB1*04:01* を調整すると、*DRB1*13:02* と抵抗性、*DPB1*04:01* と感受性の関連傾向が認められることが明らかになった。*DPB1*04:01* はヨーロッパ系集団における GPA、PR3-AAV の感受性アリルであることから、日本人集団においてもこの傾向が存在することが示唆された。

*DRB1*09:01* ハプロタイプ頻度は東アジア集団において顕著に高い一方、ヨーロッパ系集団には稀である。また、*DPB1*04:01* はヨーロッパ系集団においてはきわめて高頻度であるが (ヨーロッパ系アメリカ人におけるアリル頻度は 42.5%, <http://www.allelefreqencies.net/>)、アジア集団における頻度は高くない (日本人 6.3%)。 *DPB1*04:01* が GPA、PR3-AAV の疾患感受性と、および、(*DRB1*13:02* との連鎖不平

衡を介して)MPA、MPO-AAV に対する抵抗性との関連を示すことを考慮すると、各集団の遺伝的背景の違いが、AAV の疫学的集団差の一因となっている可能性が確認された。

(共同研究者) 川崎綾、長谷部成美、日高操希 (筑波大学 医学医療系分子遺伝疫学)、小林茂人 (順天堂大学附属順天堂越谷病院 内科)、橋本博史

(順天堂大学医学部)、山田秀裕、尾崎承一 (聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科)、松尾清一 (名古屋大学腎臓内科)、宮坂信之 (東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科)、針谷正祥 (東京医科歯科大学薬害監視学)、古川宏、當間重人 (国立病院機構相模原病院臨床研究センター)、住田孝之 (筑波大学医学医療系内科 膠原病・リウマチ・アレルギー)、佐田憲映、槇野博史 (岡山大学腎・免疫・内分泌代謝 内科学)、有村義宏 (杏林大学第一内科)

D. 健康危険情報 該当なし

E. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 2015;10: 63-73 doi: 10.4137/BMIMI.S28209.
2. Tsuchiya N, Ohashi J. Editorial: Human immune system diversity and its implications in diseases. J Hum Genet 60: 655-656; doi:10.1038/jhg.2015.101
 3. 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 2015;9(S1) 1-7 doi: 10.4137/CCRPRPM.S23283.
 4. 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 2015;54(4), 473-479.
 5. 土屋尚之, 川崎綾, 岡笑美, 古川宏: リウマチ・膠原病とHLA. MHC. 2015; 22(2), 74-83.
2. 学会発表
1. 土屋尚之. ヒト免疫系遺伝子多様性とリウマチ性疾患(平成 27 年度日本リウマチ学会賞受賞講演). 第 59 回日本リウマチ学会, 2015 年 4 月 23 日-25 日, 名古屋.
 2. 土屋尚之. リウマチ性疾患のゲノム医学(教育研修講演). 第 59 回日本リウマチ学会, 2015 年 4 月 23 日-25 日, 名古屋.
 3. Tsuchiya N, Hasebe N, Hidaka M, Sada K-e, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Yamagata K, Sumida T, Miyasaka N, Tohma S, Ozaki S, Matsuo S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Kawasaki A. Genetic background of ANCA-associated vasculitis in the Japanese population (Symposium). 第 59 回日本リウマチ学会, 2015 年 4 月 23 日-25 日, 名古屋.
 4. 川崎綾, 古川宏, 近藤裕也, 伊藤聡, 松本功, 草生真規雄, 天野浩文, 須田昭子, 長岡章平, 瀬戸口京吾, 永井立夫, 廣畑俊成, 島田浩太, 杉井章二, 岡本享, 千葉実行, 末松栄一, 大野滋, 片山雅夫, 岡本明子, 河野肇, 高崎芳成, 橋本博史, 住田孝之, 當間重人, 土屋尚之. LILRA4 多型と全身性エリテマトーデスの関連の検討. 第 59 回日本リウマチ学会, 2015 年 4 月 23 日-25 日, 名古屋.
 5. 土屋尚之. 膠原病のゲノム解析. 第 88 回金沢皮膚研究会, 2015 年 7 月 9 日, 金沢.
 6. Kawasaki A, Furukawa H, Kondo Y, Nagaoka S, Shimada K, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tohma S, Tsuchiya N. Association study of *LILRA4* with systemic lupus erythematosus in a Japanese population. 11th International Congress on Systemic Lupus Erythematosus, September 2-4, 2015, Vienna.

7. 土屋尚之. リウマチ・膠原病と HLA. (教育講演・認定 HLA 技術者講習会)。第 24 回日本組織適合性学会、2015 年 9 月 12 日、水戸。
8. 山下計太、川崎綾、松下貴史、古川宏、長岡章平、島田浩太、杉井章二、片山雅夫、廣畑俊成、岡本享、千葉実行、末松栄一、瀬戸口京吾、右田清志、住田孝之、當間重人、長谷川稔、藤本学、佐藤伸一、竹原和彦、土屋尚之. ヒト全身性強皮症と FLII 遺伝子マイクロサテライト多型との関連。第 2 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス 2015 年 10 月 2 日、東京。
9. 山下計太、川崎綾、松下貴史、古川宏、長岡章平、島田浩太、杉井章二、片山雅夫、廣畑俊成、岡本享、千葉実行、末松栄一、瀬戸口京吾、右田清志、住田孝之、當間重人、長谷川稔、藤本学、佐藤伸一、竹原和彦、土屋尚之. *FLII* 遺伝子発現に関連するマイクロサテライト多型と全身性強皮症との関連。第 60 回日本人類遺伝学会、2015 年 10 月 15-17 日、東京。
10. 川崎綾、古川宏、西田奈央、近藤裕也、伊藤聡、松本功、草生真規雄、天野浩文、須田昭子、長岡章平、瀬戸口京吾、永井立夫、廣畑俊成、島田浩太、杉井章二、岡本享、千葉実行、末松栄一、大野滋、片山雅夫、河野肇、徳永勝士、高崎芳成、橋本博史、住田孝之、當間重人、土屋尚之. *LILRA4* 遺伝子多型と全身性エリテマトーデスの関連の検討。第 60 回日本人類遺伝学会、2015 年 10 月 15-17 日、東京。
11. Hachiya Y, Kawasaki A, Matsushita T, Furukawa H, Nagaoka S, Shimada K, Sugii S, Setoguchi K, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Katayama M, Hirohata S, Kono H, Migita K, Sumida T, Tohma S, Hasegawa M, Fujimoto M, Sato S, Takehara K, Tsuchiya N. Association of HLA-G and leukocyte immunoglobulin-like receptor A3 polymorphisms with the susceptibility to pulmonary hypertension in systemic sclerosis. 2015 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, Nov 8, 2015, San Francisco, USA.

G. 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(難治性疾患等政策研究事業)
分担研究年度終了報告書

難治性血管炎の基礎・病理学的事項に関する研究 研究分

担者 宮崎 龍彦 岐阜大学医学部附属病院 臨床教授

研究要旨 1. 血管炎症例の病理組織学的所見・血清学的所見・遺伝子/遺伝学的所見につき、診断・重症度・臨床所見・治療反応性等との関連を解析し、それらの成果を診療ガイドラインの作成・改訂に反映させることを企図し、2 つの Clinical Question について Systematic Review を行った結果を、ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン改訂に反映させることとなった。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構築する準備を進めた。3. 平成16年度本研究班作製の「血管炎アトラス」を改訂するため、平成16年度版をベースとしたウェブコンテンツ作成を行った。

A. 研究目的

血管炎症例の病理組織学的所見・血清学的所見・遺伝子/遺伝学的所見につき、診断・重症度・臨床所見・治療反応性等との関連を解析し、それらの成果を診療ガイドラインの作成・改訂に反映させることを第一の目的とした。そのために、2 つの clinical question について systematic review を行った。また、血管炎の病理組織学的診断の標準化を図るために、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構築することを目的に、コンサルテーション用のフォーマットの作成、コンサルタントの確保、および連絡手段、検体搬送手段の実際的な計画策定を行った。さらに平成16年度に本研究班が作製の「血管炎アトラス」の改訂にあたり、Webコンテンツの作成を病理分科会として企画した。

B. 研究方法

1. Systemic review が可能な以下の2つのCQについて、網羅的に文献検索を行い、分科会で検討した。
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? CQ2. わが国の PR3-ANCA 陽性 MPA/GPA と MPO-ANCA 陽性 MPA/GPA について、臓器障害の程度に違いがあるか? の2点について systematic review を行った。2. コンサルテーションシステムを構築するために必要なシステムの構築を推進した。依頼用紙、回答用紙の書式、およびマニュアル案の検討を行った。また、コンサルタントの人選に参画し、コンサルタント名簿の作成を行った。3. 血管炎アトラスの病理項目について、薬剤誘発 ANCA 関連血管炎および抗リン脂質症候群の項を作成し、その他の項目についても検討に加わった。

C. 研究結果 1. 昨年度の以下の2点のCQについて systematic review を行った。

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)は適用可能か?

CQ2: PR3 陽性 MPA/GPA と MPO 陽性 MPA/GPA の臓器傷害の程度に違いがあるか?

それぞれ一次スクリーニングで4500余りの文献から

数件程度の文献を絞りこみ、さらに二次スクリーニングで CQ1 は3件、CQ2 は6件の文献を選択した。これらを review し、CQ1 に対する A1: 有益である。ただし、Berdeman 分類の mixed type の診断には慎重を要する。CQ2 に対する 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。という Systematic review 結果を得た。

2. コンサルテーションシステム構築について、平成26年度に決定した運用規則原案に則り、菅野班員が作成した依頼用紙、回答用紙案、運用マニュアル案を検討し、最終レイアウトおよび運用マニュアルを決定した。また、コンサルタントに関し、本臨床病理分科会メンバーに加え、腎病理学会から推薦の数名、その他を加えることに決定した。

3. 血管炎アトラスの改訂に関しては、以下のように行うこととした。

「血管炎アトラス」の病理項目について、平成16年度をベースとして改訂を加えたウェブコンテンツを作成するとともに、CHCC2012 で新たに提唱されたカテゴリーに関しては新規に執筆を行った。この作業の中で薬剤性 ANCA 関連血管炎の項を新規に執筆し、抗リン脂質症候群の項を改訂した。

D. 健康危険情報 該当なし

し

E. 研究発表

1. 論文発表

1. ○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. 2015;10(6):e0126564.

2. ○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. 2015;33(4):1593-8.

3. ○Mokuda S, Miyazaki T, Ubara Y, Kanno M, Sugiyama E, Takasugi K. CD1a(+) survivin(+) dendritic cell infiltration in dermal lesions of systemic sclerosis. Arthritis Res Ther. 2015;17:275.

4. ○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. 2015;5:9795.

5. ○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 / the Japan Rheumatism Association. 2015:1-5.

6. ○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 : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2015.

7. ○ Adachi Y, Mizutani Y, Shu E, Kanoh H, Miyazaki T, Seishima M. Eosinophilic fasciitis associated with myositis. *Case reports in dermatology*. 2015;7(1):79-83.

8. ○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*. 2015;95(4):497-498.

2. 学会発表

1. Miyazaki T, Kobayashi K, Suzui N, Saigo C, Seishima M, Nose M. A novel model for lupus erythematosus derived from (MRL/lpr x C3H/lpr) recombinant-inbred mouse strain. 第104回日本病理学会総会, 2015年4月30日~5月2日, 名古屋, 日本病理学会会誌 104(1) 284, 2015.

2. 大西 佐知子, 石崎 淳, 宮崎 龍彦, 山崎 仁志, 末盛 浩一郎, 松本 卓也, 安川 正貴, 長谷川 均. 自己抗体 ループス腎炎の新たな自己抗原の同定と解析. 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2015年4月23日~25日, 名古屋, 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:404, 2015

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし

【国際協力分科会】

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）
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
	猪原登志子	京都大学医学部臨床研究総合センター 助教
研究協力者	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

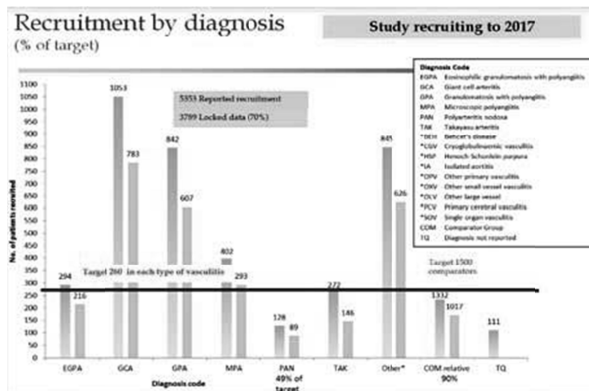
である欧州血管炎グループ (EUVAS)、米国血管炎臨床研究コンソーシアム (VCRC) および中央試験事務局との契約を締結するための条件を明らかにし、解決する。本研究は、介入を伴うランダム化比較臨床試験として UMIN-CTR に登録し、倫理的妥当性は代表者が所属する各施設の倫理委員会に諮る。

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担当者(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 大学のコホート 128 症例とした。解析結果の概略は以下の通りである。日本の GPA は英国と比較して、1)高齢発症、2)PR3-ANCA 陽性率が低い、3)発症時の血清クレアチニン値が低い、4)肺病変の合併割合が高い、ことが確認された。一方、5 年生存率は英国が優れていたが、無再発生存

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

3) RITAZAREM；本試験は、リツキサン維持療法が再発 AAV 症例(過去に GPA もしくは MPA と診断されている症例)の予後改善につながるかどうかを検証する国際多施設共同臨床試験である

(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

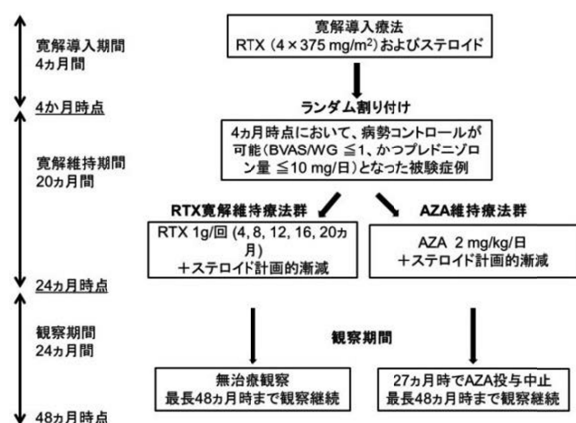
(Collaboration Agreement) 締結のための文書取り交わし、臨床研究保険加入契約、2014 年 2 月に ICH-GCP 準拠での各種手順書の整備、国内予定全施設 FWA 登録の完了が確認された。現在、宮崎大学、北野病院、千葉大学、岡山大学、帝京大学、杏林大学、東京都健康長寿医療センターでの倫理委員会承認、各種手続きが完了し、当該 7 施設において試験施設登録が完了した。2014 年 6 月 23 日より日本での被験者登録が開始された。

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。

Ⅴ. 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 惠理, 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, 武曾惠理, 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

Ⅱ. 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

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. 考察 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、原淵保明、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, 原淵 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, 榎野 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

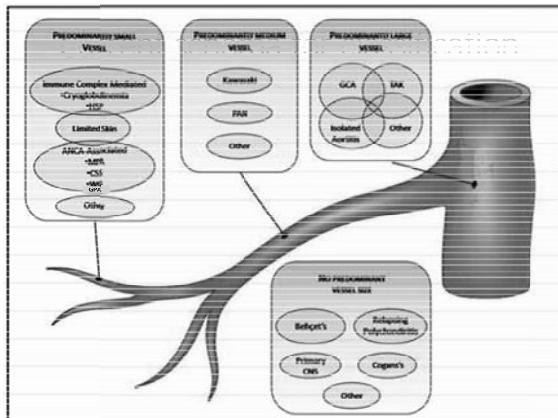


図 1. 血管炎の分類法 ((案)) (DCVAS による)

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

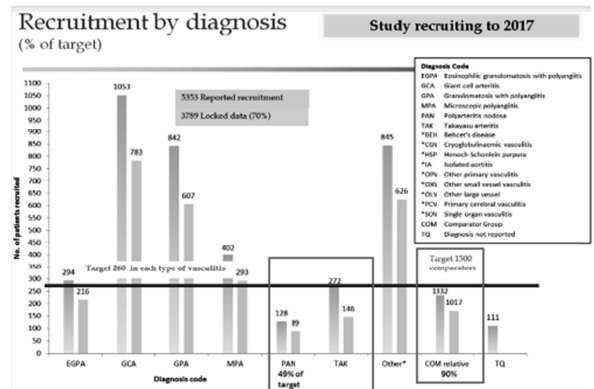


図 3. 疾患別登録数の現状：PAN, TAK および対象症例の登録が必要である。

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 (C5A 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。そのために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
	原淵保明	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、本学会議で作成された 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をあげてもらうと、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)他の文献を参考にしていない」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、診療に際して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」という考え(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」という考え(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。

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 原淵保明 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。

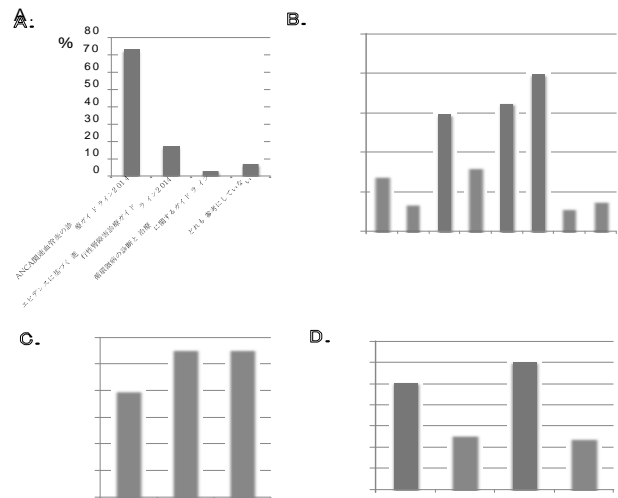


図1. 診療ガイドラインに関するアンケート結果
A. 最も参考にしてしているガイドラインを調べた。診療科に関わらず、本班会議で作成・改訂されたANCA関連血管炎(AAV)の診療ガイドライン(2014)が最多であった。
B. 今までに、AAVの診療に関して他科と相談したことのある医師で、かつ他科と意見が異なっていたことがあると答えた265名で、異なるポイントを調べた。
C. AAV診療に関して意見が異なる理由。専門性の違いと同時に薬剤に対する考え方の違いがあげられた。
D. 上記の意見のくい違いを少なくするために工夫すべき点を調べた。ガイドラインを共通化させて、それを学会内で横断的にディスカッシ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が医療に係る方々や一般の方々にまだ知られていません。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ご過ごせるよう活動をしています。

E 艦購措修

血管炎各疾患の解説

→ 医療従事者向け

→ 一般向け

ニュース・トピックス

一覧▶

2015年12月 Tue 18th International Vasculitis & ANCA Workshop 2017 (第18回国際) 09日 町管轄NCA 掌令1

2015年12月 平成27年12月11日(金) 市管案関連3則合同閉会議 09日

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

[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](#)

七之 班長ご挨拶

班長ご挨拶



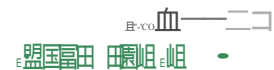
血管炎は全身性血管炎と呼ばれ、原因不明で、まだ治療法が確立していない病気です。血管炎の患者さんは少なくこの病気が医療に係る方々や一般の方々にまだ知られていません。本班の目的は、全身性血管炎をより早く正確に診断し、有効治療を行なうための診療指針（ガイドライン）を作成すること、この病気について、医療に携わっている方々や患者さん、そして多くの国民の方々に知っていただくことです。

血管は、心臓を出て枝分かれを繰り返して、すべての内臓や皮膚（こ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、この血管炎といのは一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、高動脈炎、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、血管診療に携わる多くの領域（リウマチ、膠原病内科、臓器内科、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ンライン体制で研究をおこなっています。

難病情報センター

厚生労働省 難病対策



B5:I

血管炎各疾患の解説

→ 医療従事者向け

→ 一般向け

難病情報センター

厚生労働省 難病対策

The 18th
 International Vasculitis &
 ANCA Workshop