

Ⅲ. 分担研究報告

【大型血管炎臨床分科会】

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
	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
	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
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
	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
	小菅 寿徳	東京医科歯科大学大学院 循環制御内科学 助教
	前嶋 康浩	東京医科歯科大学医学部附属病院循環器内科 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、巨細胞性動脈炎（GCA）、バージャー病は、大型血管炎に属し、大型の動脈に炎症性、狭窄性、または拡張性の病変をきたす希少疾患である（本邦の平成27年度受給者証保持者：高安動脈炎 6119人、GCA 199人、バージャー病 6401人）。高安動脈炎とGCAにおいてステロイドは標準治療薬であるが、2疾患は再燃しやすいのが特徴である。進行すると失明、脳梗塞、大動脈瘤などをきたし重大である。そこで、高安動脈炎とGCAの治療プロトコル改良を目的とし、1) 前方視的および2) 後方視的研究を行い、ステロイド用法・寛解率・再燃率・転帰などの臨床情報を集積して解析した。3) さらにバージャー病も含めた3疾患について、診断および治療プロトコルの標準化を目的とし、2006-2007年度合同研究班（班長：尾崎承一）診療ガイドラインを9年ぶりに、2015-2016年度合同研究班（班長：磯部光章）として改訂する。

B. 研究方法

分科会メンバーを中心に、本研究班の臨床系施設が参加して、前方視的および後方視的に疫学調査を行った。

1) 前方視的研究では、2015～2019年に新たに高安動脈炎またはGCAと確定診断された症例について3年間の臨床情報と血清・血漿を収集する予定である（血清・血漿収集は

AMED 研究班「難治性血管炎診療のエビデンス構築のための単機的研究班」で遂行予定）。

2) 後方視的研究では、2007～2014年に高安動脈炎またはGCAと臨床的に診断された症例および同期間に再燃した症例について、発症後（or 再燃後）3年間の臨床情報を収集した。

3) 診療ガイドライン改訂のため、分担執筆者を選定し、3疾患の臨床エビデンスを集積し、執筆と修正を行った。

（倫理面への配慮）

疫学調査は、各施設の倫理委員会の承認を得て行った。前方視的研究では文書同意を得て、後方視的研究ではホームページで周知した上で調査を行った。

C. 研究結果

1) 前方視的研究では14施設から高安動脈炎 20例、GCA 23例の計 43例の登録を得た。2022年までさらなる症例集積と臨床情報の追跡を続ける予定である。

2) 後方視的研究では24施設から高安動脈炎 156例、GCA 137例の計 293例の登録を得た。表1に示す通り、高安動脈炎において、有意に若年発症であり（ $p < 0.001$ ）、女性の比率が高く（ $p = 0.001$ ）、大動脈炎に伴う症状が多く（ $p < 0.001$ ）、頭蓋領域の動脈炎に伴う症状が少なかった（ $p < 0.001$ ）。GCAの半数はリウマチ性多発筋痛症を合併したの

に対し、高安動脈炎ではほとんど認めなかった ($p < 0.001$)。画像検査における大型動脈の異常所見は、高安動脈炎では100%に認められたのに対し、GCAでは60%に認められ、有意に低頻度だった ($p < 0.001$)。しかしGCAにおいて大動脈炎に伴う症状が21.3%に見られたのと比較すると、GCAにおける「無症候性ながら画像検査での大型動脈病変」は少ないこと(約40%)が認識された。結論的には、高安動脈炎とGCAの臨床像比較により発症年齢・性差・病変分布の違いを認めた。

表1. 後方視的研究における2疾患初発例の臨床像比較

	GCA (N=87)	TAK (N=71)	p
年齢、歳	74.4±7.9	35.8±17.5	<0.001
女性、%	67.8	87.3	0.001
発症年齢40歳未満、%	0	73.2	<0.001
TAKのACR分類基準、%	3.3	53.5	<0.001
GCAのACR分類基準、%	76.4	2.8	<0.001
大動脈炎に伴う臨床症状、%	21.3	64.8	<0.001
頰蓋領域の動脈炎に伴う臨床症状、%	80.9	17.7	<0.001
画像上の大動脈あるいは大動脈分枝病変、%			
(GCA N=65, TAK N=71)	60.0	100	<0.001
PMR、%	48.3	1.1	<0.001
CRP, mg/dl	7.3 (3.7-11.3)	5.0 (1.7-9.1)	0.005

TAK：高安動脈炎、ACR：アメリカリウマチ学会、PMR：リウマチ性多発筋痛症

3) 大型血管炎の診療ガイドライン改訂について、原稿を回収し、内容を修正し、2016年10月1日に編集委員(分科会メンバー)による会議を行った。編集委員会では、内容の修正、各治療薬のエビデンスレベルと推奨度の調整、診療フローチャートと診断基準改訂の検討を行った。2017年6月の完成を目指して修正と校正を進める予定である。

D. 研究発表

1. 論文発表:

1. 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*. 31(6):1016-9, 2016
2. Amiya E, Morita H, Hatano M, Nitta D, Hosoya Y, Maki H, Motozawa Y, Sato N, Ishiura H, Numakura S, Shintani Y, Kinugawa K, Takeda N, Shimizu J, Tsuji S, Komuro I. Fukutin gene mutations that cause left ventricular noncompaction. *Int J Cardiol*. 222:727-9, 2016
3. Ohigashi H, Tamura N, Harigai M, Maejima Y, Ashikaga T, Isobe M: Effects of Immunosuppressive and Biological Agents on Refractory Takayasu Arteritis Patients Unresponsive to Glucocorticoid Treatment. *J Cardiol* 2016 Aug 23. In press
4. Tamura N, Maejima Y, Tezuka D, Takamura C, Yoshikawa

S, Ashikaga T, Hirao K, Isobe M: Profiles of serum cytokine levels in Takayasu arteritis patients: Potential utility as biomarkers for monitoring disease activity. *J Cardiol* 2016 Aug 25. In press

2. 雑誌・書籍:

1. 磯部光章: 高安動脈炎の新しい診断法と治療法. 学会トピックス第63回日本心臓病学会学術集会. *Medical Asahi* 2016年1月号27-29, 2016
2. 吉藤 元: 慢性炎症の病態: 高安動脈炎. 別冊 *BIO Clinica*. 5(3): 70-5, 2016
3. 長谷川均: 巨細胞性動脈炎の治療のupdate. *Geriatric Medicine* 54(9): 899-903, 2016
4. 中岡良和. 大型血管炎に対する薬物療法. *医学のあゆみ*. 259(14), 1336-1342, 2016
5. 中岡良和. IL-6抗体医薬による大型血管炎の治療. *循環器内科*. 80(4), 296-303, 2016
6. 中岡良和. 大型血管炎に対する抗 Interleukin-6 受容体抗体療法. *最新医学*. 71(11月号増刊号). 2334-2343, 2016
7. 中岡良和. 高安動脈炎. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科 (増刊号・耳鼻咽喉科処方マニュアル)* 88(5), 187-189, 2016
8. 中岡良和. 高安動脈炎に対するIL-6阻害療法. *医学のあゆみ*. 257, 319-321, 2016
9. 磯部光章: 高安動脈炎. 今日の治療指針 2016, p471-472, 医学書院, 2016 山口 徹・北原 光夫編

E. 学会発表

1. 磯部光章: 日本が誇る循環器研究「高安病(大動脈炎症候群)」, 第80回日本循環器学会学術集会[会長特別企画], 仙台, 2016年3月18日-20日
2. Tamura N, Maejima Y, Isobe M: Single nucleotide polymorphism of MLX gene is associated with the pathogenesis of Takayasu Arteritis by enhancing inflammasome formation. 第80回日本循環器学会学術集会, 仙台, 2016年3月18日-20日
3. 中岡良和. 大型血管炎の診療ガイドライン, 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 2016年4月22日
4. 殿岡久美子, 鈴木豪, 伊東宏, 内田麻理奈, 清川智史, 藤本久絵, 浅利佐紗, 石森加奈, 高桑由希子, 水島万智子, 花岡洋成, 山崎直興, 大岡正道, 永渕裕子, 岡崎貴裕, 山田秀裕, 尾崎承一: 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の動脈病変分布に関する比較検討 当院における大型血管炎27例の臨床的特徴, 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 2016年4月23日
5. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, Nishimoto N. Efficacy and Safety of Tocilizumab

in patients with refractory Takayasu Arteritis:
Results from randomized, double-blind
placebo-controlled trial in Japan. American College
of Rheumatology (ACR) 2016, Washington D. C., 2016
年11月15日

6. Tamura N, Maejima Y, Isobe M: The Gln139Arg single nucleotide polymorphism of Takayasu arteritis by promoting NLRP3-inflammasome formation. 33th Int Soc Heart Res[YIA 審査講演], Tokyo, 2016年12月16日
7. Tamura N, Maejima Y, Isobe M: The Single nucleotide polymorphism of MLX gene plays a critical role in the pathogenesis of Takayasu Arteritis by enhancing NLRP3-inflammasome formation. 第81回日本循環器学会学術集会, 金沢, 2017年3月17日-19日
8. Sugihara T, Yoshifuji H, Uchida HA, Nakaoka Y, Hasegawa H, Watanabe Y, Amiya E, Konishi M, Isobe M, Arimura Y and the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Characteristics of patients with giant cell arteritis and Takayasu arteritis in a nationwide, retrospective cohort study in Japan. 第18回国際血管炎・ANCA学会2017. 東京, 2017年3月26日
9. Uchida HA, Nakaoka Y, Sugihara T, Yoshifuji H, Hasegawa H, Watanabe Y, Amiya E, Konishi M, Isobe M, Arimura Y and the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Recent clinical feature of the patients with Takayasu arteritis in a nationwide, retrospective cohort study in Japan. 第18回国際血管炎・ANCA学会2017, 東京. 2017年3月26日

F. 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

【中小型血管炎分科会】

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）

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
伊藤 聡 新潟県立リウマチセンターリウマチ科
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
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
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
土橋 浩章 香川大学医学部血液・免疫・呼吸器内科
中山 健夫 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野
堀田 哲也 北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学
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）
和田 隆志 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 腎臓内科学

研究協力者

板橋美津世 東京都健康長寿医療センター 腎臓内科・血液透析科
臼井 丈一 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
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
小川 法良 浜松医科大学第三内科
川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学講座 リウマチ・膠原病
内科学
川口 鎮司 東京女子医科大学リウマチ膠原病内科
川嶋 聡子 杏林大学第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科
神田 隆 山口大学大学院医学系研究科神経内科学
岸部 幹 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
栗原 泰之 聖路加国際病院放射線科
黒崎 敦子 公益財団法人結核予防会複十字病院・放射線診断科
小松田 敦 秋田大学医学部血液・腎臓・リウマチ内科
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
竹田 慎一 黒部市民病院
田中 良哉 産業医科大学医学部第1内科学講座
谷口 正実 国立病院機構群馬県病院臨床研究センター アレルギー科・呼吸器内科
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
中野 正明 新潟大学医学部 保健学科 臨床生体情報学
中屋 来哉 岩手県立中央病院腎臓内科

長坂 憲治	東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科
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
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
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
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
原 章規	金沢大学 医薬保健研究域医学系 環境生態医学・公衆衛生学
坂東 政司	自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門
坂野 章吾	愛知医科大学腎臓リウマチ膠原病内科
本間 則行	新潟県立新発田病院内科
村川 洋子	島根大学医学部内科学講座・内科学第三
山村 昌弘	岡山済生会総合病院内科
武曾 恵理	田府興風会医学研究所附属北野病院腎泌尿器科センター腎臓内科
川上 民裕	聖マリアンナ医科大学 皮膚科

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「Part 1. 診療ガイドライン」として作成した。さらに、AAVの全体を対象とする総論形式の「Part 2. ANCA関連血管炎の基礎と臨床」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、「ANCA関連血管炎診療ガイドライン2017」として発刊した。

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、「Part 1. 診療ガイドライン」と「Part 2. ANCA関連血管炎の基礎と臨床」の2つのパートから構成される。

1) 「Part 1. 診療ガイドライン」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) 「Part 2. ANCA関連血管炎の基礎と臨床」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。

C. 結果

1) 「Part 1. 診療ガイドライン」の作成

臨床的クエスション (Q1) AAVの寛解導入治療はどのようなレジメンが有用か、Q2 重症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、Q3 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年に2回のパネル会議を開催し、推奨文案を作成し、パブリックコメントおよび外部評価委員の評価を踏まえて修正し、推奨文を決定した。

2) 「Part 2. ANCA関連血管炎の基礎と臨床」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者が各項目を執筆した。

3) 編集および発刊

各執筆者から提出された原稿内容を、事務局および出版社の担当者が確認し、全体的な記載内容の整合性、重複部分の調整、用語の統一などを行った。

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。

E. 健康危険情報

特記事項なし

F. 研究発表

論文発表

1. ANCA関連血管炎診療ガイドライン2017. 有村義宏、本間 栄、丸山彰一編. 診断と治療社、東京.

2. Ohigashi H, Tamura N, Ebana Y, Harigai M, et al. Effects of immunosuppressive and biological agents on refractory Takayasu arteritis patients unresponsive to glucocorticoid treatment. *J Cardiol.* 2016 Aug 23. pii: S0914-5087(16)30156-3. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.07.009. [Epub ahead of print]

3. Watanabe-Imai K, Harigai M, Sada KE, et al. Clinical characteristics of and risk factors for serious infection in Japanese patients within six months of remission induction therapy for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis registered in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Mod Rheumatol.* 2016 Aug 19: 1-26. [Epub ahead of print]

4. Kawasaki A, Hasebe N, Hidaka M, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N, et al. Protective Role of HLA-DRB1*13:02 against Microscopic Polyangiitis and MPO-ANCA-Positive Vasculitides in a Japanese Population: A Case-Control Study. *P*

LoS One. 2016 May 11;11(5):e0154393.

5. Sada KE, Harigai M, Amano K, et al. Comparison of severity classification in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Mod Rheumatol.* 2016 Mar 11:1-8. [Epub ahead of print]

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

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内腫瘍診断科 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内腫瘍診断科 臨床教授
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
	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)
	平橋享一	慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター 講師
	武曾恵理	京都大学医学部附属病院内腫瘍診断科 診療従事医師
	吉田雅台	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. 血管炎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、クリニカルクエスチョン (CQ) を策定し、システマティックレビュー (SR) を行った。そして、その結果を『ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン』改訂に反映させた。
2. 血管炎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し、試行した。
3. ウェブ版血管炎病理アトラスを作成し、研究班ホームページに公開した。

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 を策定し、SR を行った。
2. 血管炎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し、施行した。
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、ウェブ版とした。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した。

C. 研究結果

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、Berdn 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、Berdn 分類の mixed type の診断には真重を要する。

<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。

2. 平成 28 年 2 月 1 日～6 月 30 日を第一期、7 月 1 日～12 月 31 日を第二期として、システムの運用を試行した。第一期中に 2 件、第二期中に 7 件のコンサルテーションを試行し、運用の予行を行った。
 3. ウェブ版血管炎病理アトラスを作成し、研究班ホームページに公開した。
- D. 考察 (今後の計画)
1. 検査結果を反映させた『ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン』改訂版の編纂中。
 2. 年度内に研究班ホームページに書式等をアップし、一般運用を開始する。
 3. 継続的に改善、改訂を行う。

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。

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

ANCA 関連血管炎における抗ラクトフェリン抗体とその病原性に関する研究
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

ラクトフェリン (Lf) は ANCA 対応抗原のひとつであるが、ANCA 関連血管炎 (AAV) における抗 Lf 抗体 (aLf) の陽性率や病原性については不明である。最近、Lf が好中球細胞外トラップ (NETs) の形成に対して内因性の抑制因子として作用することが報告された。本研究では、AAV における aLf の陽性率と NETs 形成に及ぼす影響を解析し、その病原性を明らかにすることを目的とした。AAV 患者の血清 65 例 (MPA, 41 例; GPA, 5 例; EGPA, 19 例) について、aLf を測定し、aLf 陽性群と aLf 陰性群の臨床像について比較検討した。また、健常者の好中球を用い、少量の phorbol myristate acetate (PMA) とともに aLf を加え、NETs の形成を観察、比較検討した。aLf 陽性は 4/65 例 (6.2%) で、全例が EGPA (4/19 例, 21.1%) であった。EGPA において aLf 陽性群では陰性群に比べて腎病変を有する割合、CRP、BVAS が有意に高かった。また、EGPA 群では aLf 力価と CRP 及び BVAS に正の相関を認めた。NETs 形成に関し、aLf 単独、および 10 nM の PMA 単独の刺激では NETs の誘導は乏しかったが、10 nM の PMA と同時に aLf を添加した場合、NETs 形成が促進された。aLf 陽性の EGPA 患者血清から抽出した IgG は、NETs 形成を同様に促進する作用があり、この促進作用は aLf の吸収処理により除去された。以上より、aLf は NETs の形成を促進させ、EGPA の活動性に関与している可能性が考えられる。

A. 研究目的

ラクトフェリン (Lf) は ANCA 対応抗原のひとつであるが、ANCA 関連血管炎 (AAV) における抗 Lf 抗体 (aLf) の陽性率や病原性については不明である。最近、Lf が好中球細胞外トラップ (NETs) の形成に対して、内因性の抑制因子として作用することが報告された。AAV における aLf の陽性率と NETs 形成に及ぼす影響を解析し、その病原性を明らかにする。

B. 研究方法

AAV 患者の血清 65 例 (MPA, 41 例; GPA, 5 例; EGPA, 19 例) について、aLf を ELISA で測定し、aLf 陽性群と aLf 陰性群の臨床像について比較検討した。

健常者の好中球を用い、少量の phorbol myristate acetate (PMA) とともに aLf を加え、NETs の形成を観察、比較検討した。

(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、北海道大学大学院保健科学研究院倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

aLf 陽性は 4/65 例 (6.2%) で、全例が EGPA (4/19 例, 21.1%) であった。EGPA において aLf 陽性群では陰性群に比べて腎病変を有する割合、CRP、BVAS が有意に高かった。ま

た、EGPA 群では aLf 力価と CRP 及び BVAS に正の相関を認めた。

NETs 形成に関し、aLf 単独、および 10 nM の PMA 単独の刺激では NETs の誘導は乏しかったが、10 nM の PMA と同時に aLf を添加した場合、NETs 形成が促進された。aLf 陽性の EGPA 患者血清から抽出した IgG は、NETs 形成を同様に促進する作用があり、この促進作用は aLf の吸収処理により除去された。

D. 考察

aLf は、NETs の形成を促進させ、EGPA の活動性に関与している可能性が考えられる。

E. 結論

EGPA の 21.1% が aLf 陽性であった。MPA と GPA では aLf 陽性患者はなかった。aLf は、NETs の形成を促進させ、EGPA の活動性に関与している可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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 67: 19-28, 2016.

2) 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 26(3): 470-471, 2016.

- 3) Miyoshi A, Yamada M, Shida H, Nakazawa D, Kusunoki Y, Nakamura A, Miyoshi H, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. Circulating neutrophil extracellular trap levels in well-controlled type 2 diabetes and pathway involved in their formation induced by high-dose glucose. *Pathobiology* 83(5): 243-251, 2016.
- 4) Masuda S, Nakazawa D, Shida H, Miyoshi A, Kusunoki Y, Tomaru U, Ishizu A. NETosis markers: Quest for specific, objective, and quantitative markers. *Clin Chim Acta* 459: 89-93, 2016.
- 5) Kusunoki Y, Nakazawa D, Shida H, Hattanda F, Miyoshi A, Masuda S, Nishio S, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. Peptidylarginine deiminase inhibitor suppresses neutrophil extracellular trap formation and MPO-ANCA production. *Front Immunol* 7: 227, 2016.
- 6) Matsuda Y, Hamayasu H, Seki A, Nonaka K, Wang T, Matsumoto T, Hamano Y, Sumikura H, Kumasaka T, Murayama S, Ishizu A, Shimizu A, Sugihara T, Arai T. Presence of citrullinated histone H3-positive neutrophils in microscopic polyangiitis from the early phase: An autopsy proven case. *Pathol Int* 66(8): 466-471, 2016.
- 7) Sada KE, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Takasaki Y, Banno S, Sugihara T, Kobayashi M, Usui J, Yamagata K, Homma S, Dobasi H, Tsuboi N, Ishizu A, Sugiyama H, Okada Y, Arimura Y, Matsuo S, Makino H, for Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Comparison of severity classification in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Mod Rheumatol* 26(5): 730-737, 2016.
- 8) Saito K, Abe A, Kamishima T, Ishikawa H, Wakaki K, Ishizu A. Relationship between power doppler grade and the pathological blood vessel features in clinically advanced rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 36(12): 1689-1690, 2016.
- 9) Shida H, Nakazawa D, Tateyama Y, Miyoshi A, Kusunoki Y, Hattanda F, Masuda S, Tomaru U, Kawakami T, Atsumi T, Ishizu A. The presence of anti-lactoferrin antibodies in a subgroup of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis patients and their possible contribution to enhancement of neutrophil extracellular trap formation. *Front Immunol* 7: 636, 2016.
- 10) Nishioka Y, Yamaguchi M, Kawakami A, Munehiro M, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Type II natural killer T cells that recognize sterol carrier protein 2 are implicated in vascular inflammation in the rat model of systemic connective tissue diseases. *Am J Pathol* 187(1): 176-186, 2017.
- 11) Okano T, Takeuchi S, Soma Y, Suzuki K, Tsukita S, Ishizu A, Suzuki K, Kawakami T. Presence of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies and anti-moesin antibodies in patients with polyarteritis nodosa. *J Dermatol* 44(1): 18-22, 2017.
- 12) Yamada M, Kawakami T, Takashima K, Nishioka Y, Nishibata Y, Masuda S, Yoshida S, Tomaru U, Ishizu A. Establishment of a rat model of thrombosis induced by intravenous injection of anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibody. *Rheumatology* (in press)
- 13) 石津明洋. [医学用語解説] 好中球細胞外トラップ (NETs) . 炎症と免疫 24(2): 163-165, 2016.
- 14) 石津明洋. 特集 2: NETs の臨床における意義 NETs と血管炎. 日本血栓止血学会誌 27(1): 42-48, 2016.
- 15) 石津明洋. AYUMI 「自己抗体産生機序の新展開」抗好中球細胞質抗体と好中球細胞外トラップ. 医学のあゆみ 256(12): 1209-1213, 2016.
- 16) 益田紗季子, 石津明洋. 特集/ANCA 関連血管炎—最近の話題— 好中球細胞外トラップ. アレルギーの臨床 36(5): 419-423, 2016.
- 17) 石津明洋, 外丸詩野, 堀田哲也. 顕微鏡的多発血管炎の再燃に対するリツキシマブ投与後に, 呼吸不全で死亡した女性. 臨床病理検討会の進め方・活かし方 CPC の作法 pp17-24, 2016, 中山書店.

- 18) 石津明洋. ANCA 関連血管炎の病態メカニズム. 日本臨床免疫学会会誌 39(6): 491-496, 2016.
- 19) 石津明洋. ノロウイルス胃腸炎を契機に発症した上腸間膜静脈血栓症. Modern Physician 37(1): 96, 2017.
2. 学会発表
- 1) Kawakami T, Okano T, Takeuchi S, Soma Y, Suzuki K, Tsukita S, Ishizu A, Suzuki K. Relationship of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies and anti-moesin antibodies in patients with polyarteritis nodosa. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 2) Nishioka Y, Yamaguchi M, Kawakami A, Munehiro M, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Rat type II NKT cell clone pathogenic for small vessel vasculitis recognizes sterol carrier protein 2. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 3) Ogawa Y, Joh K, Muso E, Kondo N, Takagi Y, Ishizu A. Pathological analysis on the role of small vessel vasculitis and tubule-interstitial lesions in ANCA-associated nephritis. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 4) Kawakami T, Okano T, Takeuchi S, Soma Y, Ito F, Ishizu A, Arimura Y, Suzuki K. Moesin mRNA level in formalin-fixed paraffin-embedded skin biopsy specimen of patients with polyarteritis nodosa on real time RT-PCR. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 5) Ogawa Y, Kondo N, Takagi Y, Ishizu A. Pathological analysis of anti-GBM glomerulonephritis. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 6) Iwasaki S, Tsuji T, Ishii Y, Yanai M, Akimoto M, Kataoka H, Ishizu A, Fukazawa Y. An autopsy case of Sjögren syndrome presented renal and CNS involvement of suspected cryoglobulinemic vasculitis. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 7) Yamada M, Kawakami T, Takashima K, Nishioka Y, Nishibata Y, Masuda S, Yoshida S, Tomaru U, Ishizu A. Establishment of anti-rat phosphatidylserine/prothrombin monoclonal antibodies and a thrombotic rat model induced by intravenous injection of the antibody. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 8) Kusunoki Y, Nakazawa D, Shida H, Hattanda F, Miyoshi A, Masuda S, Nishio S, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. The effect of peptidylarginine deiminase inhibitor on NET formation and MPO-ANCA production in mouse model. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 9) Sada KE, Harigai M, Usui J, Tsuboi N, Dobashi H, Ishizu A, Sugiyama H, Yamagata K, Homma S, Okada Y, Arimura Y. Usefulness of concomitant cyclophosphamide for treatment of generalized or severe patients with microscopic polyangiitis or granulomatosis with polyangiitis in Japan. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 10) 志田玄貴, 中沢大悟, 八反田文彦, 楠由宏, 益田紗季子, 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は好酸球生多発血管炎性肉芽腫症において好中球細胞外トラップの形成を促進し, 疾患活動性に関与する. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 2016.
- 11) 楠由宏, 中沢大悟, 志田玄貴, 八反田文彦, 益田紗季子, 外丸詩野, 西尾妙織, 渥美達也, 石津明洋. Peptidylarginine deiminase 4 阻害薬は好中球細胞外トラップの形成阻害を介してMPO-ANCA産生を抑制する. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 2016.
- 12) 川上民裕, 石津明洋. 皮膚動脈炎から結節性多発動脈炎への移行と血中抗モエシン抗体の関連. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 2016.
- 13) 佐田憲映, 針谷正祥, 臼井丈一, 山縣絆弘, 本間栄, 土橋浩章, 石津明洋, 杉山斉, 岡田保典, 有村義宏, 榎野博史. 前向きコホート研究 RemIT-JAV-RPGN における抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の寛解に関する検討. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 2016.

- 14) 石津明洋. ANCA 関連血管炎の臨床病理学的特徴と好中球細胞外トラップ NETs. 第 105 回日本病理学会総会シンポジウム「血管炎の病理学」, 仙台, 2016.
- 15) 西岡佑介, 山口まどか, 川上 愛, 宗廣真矢, 山田真衣, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. 自己血管内皮細胞反応性小型血管炎惹起性 type II NKT 細胞が認識する分子の同定. 第 105 回日本病理学会総会, 仙台, 2016.
- 16) 小川弥生, 高木芳武, 石津明洋, 近藤言夫. 抗糸球体基底膜抗体腎炎の病理組織学的検討. 第 105 回日本病理学会総会, 仙台, 2016.
- 17) 石津明洋. 血管炎新分類 (CHCC2012) と皮膚血管炎の位置づけ—病理医の視線で. 第 115 回日本皮膚科学会総会教育講演「血管炎の新分類と皮膚血管炎の位置づけ」, 京都, 2016.
- 18) 石津明洋. 皮膚科領域でみる血管炎の病理組織像からのアプローチ. 第 46 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会シンポジウム「血管炎の診断と治療の未来像」, 東京, 2016.
- 19) 岡野達郎, 竹内そら, 相馬良直, 鈴木浩也, 月田早智子, 石津明洋, 鈴木和男, 川上民裕. 皮膚動脈炎 (皮膚型結節性多発動脈炎) 難治症例における血中マーカーの検討. 第 46 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 東京, 2016.
- 20) 石津明洋. ウェブ版血管炎病理アトラスの作成について. 第 21 回血管病理研究会, 東京, 2016.
- 21) 川上民裕, 山田真衣, 高島滉平, 西岡佑介, 西端友香, 益田紗季子, 吉田 繁, 外丸詩野, 石津明洋. 抗 PSPT 抗体は, 正常ラットに血栓を発症させる. 第 21 回血管病理研究会シンポジウム「血管炎の実験動物モデル」, 東京, 2016.
- 22) 楠 由宏, 中沢大悟, 志田玄貴, 八反田文彦, 三次有奈, 益田紗季子, 西尾妙織, 外丸詩野, 渥美達也, 石津明洋. Peptidylarginine deiminase (PAD) 阻害薬は生体内における好中球細胞外トラップの形成ならびに MPO-ANCA 産生を抑制する. 第 22 回 MPO 研究会, 京都, 2016.
- 23) 益田紗季子, 西端友香, 松尾淳司, 外丸詩野, 石津明洋. フローサイトメトリーによる定量的好中球細胞外トラップ測定法. 第 22 回 MPO 研究会, 京都, 2016.
- 24) 川上民裕, 岡野達郎, 竹内そら, 相馬良直, 伊藤吹夕, 石津明洋, 有村義宏, 鈴木和男. 結節性多発動脈炎の皮膚生検標本ではモエシン mRNA レベルが亢進. 第 22 回 MPO 研究会, 京都, 2016.
- 25) Nishioka Y, Yamaguchi M, Kawakami A, Sonoda T, Yamada M, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Type II NKT cells that recognize sterol carrier protein 2 are implicated in vascular inflammation in the rat model of systemic connective tissue diseases. 第 45 回日本免疫学会総会・学術集会, 沖縄, 2016.
- 26) Yamada M, Takashima K, Kawakami T, Nishioka Y, Nishibata Y, Masuda S, Yoshida S, Tomaru U, Ishizu A. Establishment of a rat model of thrombosis using the anti-phosphatidylserine/prothrombin monoclonal antibody. 第 45 回日本免疫学会総会・学術集会, 沖縄, 2016.
- G. 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

皮膚筋性動脈炎内膜に浸潤する CD8 陽性 T 細胞の形質検討

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 ANCA 関連血管炎を除く皮膚筋性動脈炎の 24 症例について、昨年度までに、罹患血管内膜に浸潤するリンパ球は CD3⁺CD20⁻, CD8⁺CD4⁺ で、CD56 陽性細胞はごくわずかであることを明らかにした。CD8 には、T-cell receptor (TCR) を介し抗原依存性に活性化されるものと、TCR 刺激を介さず抗原非依存的に活性化されるものがあり、後者の CD8 は granzyme B (GrB) (+) / CD25 (-) / programmed death-1 (PD-1) (-) という形質を持つことが報告されている。今回、皮膚筋性動脈炎内膜において優位に浸潤している CD8 について、これらが TCR を介して抗原特異的に活性化した CD8 なのか、あるいは TCR 刺激を介さず抗原非特異的に活性化した CD8 なのかを免疫組織化学的に検討した。その結果、皮膚筋性動脈炎内膜では CD8 が多く浸潤しているが、これらの CD8 は TCR 刺激を介さず抗原非依存的に活性化した形質を有していることが明らかになった。

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、血管炎内膜に浸潤するリンパ球に注目し、そのサブセットを免疫組織化学的に検討してきた。

皮膚筋性動脈炎生検材料を用いた検討により、昨年度までに、罹患血管内膜に浸潤するリンパ球は CD3⁺CD20⁻, CD8⁺CD4⁺ で、CD56 陽性細胞はごくわずかであることを明らかにした。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。

一方、CD8 は獲得免疫を担うリンパ球として、T-cell receptor (TCR) を介し抗原依存性に活性化されるが、近年、CD8 の中には TCR 刺激を介さず抗原非依存的に活性化され、自然免疫を担っているものもあることが明らかとなってきた。この抗原非依存的に活性化された CD8 は granzyme B (GrB) (+) / CD25 (-) / programmed death-1 (PD-1) (-) という形質を持つことが報告されている。

今回、皮膚筋性動脈炎内膜において優位に浸潤している CD8 に注目し、これらが TCR を介して抗原特異的に活性化した CD8 なのか、あるいは TCR 刺激を介さず抗原非特異的に活性化した CD8 なのかを免疫組織化学的に検討した。

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)) の生検材料において、CD8, GrB, CD25, PD-1 の免疫組織化学を施行し、内膜に浸潤する陽性細胞の数をマニュアルでカウントした。なお、CD25 は活性化されたマクロファージなどにも陽性になることが知られているため、GrB/CD25 の二重染色も行って検討した。

(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

皮膚筋性動脈炎内膜に浸潤する炎症細胞において、CD8 陽性細胞や GrB 陽性細胞は確認できるものの、PD-1 陽性細胞はほとんど確認されなかった。また CD25 陽性細胞は確認できるものの、GrB と CD25 の二重染色から、GrB(+)/CD25(+) の細胞はごく少数しか見られなかった。

皮膚筋性動脈炎内膜では、CD8 が多く浸潤しているが、これらの CD8 は TCR 刺激を介さず抗原非依存的に活性化した形質を有していることが明らかになった。

D. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 46(9):1152-1161, 2016
- 2) Yamamoto Y, Offord CP, Kimura G, Kuribayashi S, Takeda H, Tsuchiya S, Shimojo H, Kanno H, Bozic I, Nowak M, Bajzer Z, Dingli D: Tumor and immune cell dynamics explain the PSA bounce after prostate cancer brachytherapy. Br. J. Cancer 115(2): 195-202, 2016
- 3) 菅野祐幸, 神應太朗, 樋口 誠: 好酸球増多症とMPO-ANCA陽性を示し急激な肝障害をきたした60歳代男性. 青笹克之, 菅野祐幸, 長沼 廣, 松原 修, 手島伸一, 中塚伸一, 岡 一雅, 谷本昭英編 臨床病理検討会の進め方・活かし方-CPC の作法- pp.127-134, 中山書店,東京, 2016.

2. 学会発表

- 1) 宇月美和, 松村 翼, 三浦康宏, 黒瀬 顕, 菅野祐幸, 澤井高志: バーチャルスライドを利用した国際的な病理コンサルテーションシステムの開発. 第105回日本病理学会総会, 2016.5.12-14, 仙台
- 2) 小林実喜子, 小川英作, 奥山隆平, 菅野祐幸: 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. 第105回日本病理学会総会, 2016.5.12-14, 仙台
- 3) ジュナイディ, 立石文子, 一萬田正二郎, 菅野祐幸: EBNA1を含むエピソードマーカーを用いたEBウイルス潜伏感染遺伝子発現T細胞株の樹立. 第105回日本病理学会総会, 2016.5.12-14, 仙台
- 4) 下条久志, 山口晃典, 牧野睦月, 江原孝史, 菅野祐幸: VEGFに対する分子標的薬使用に関連した腎糸球体病変について. 第105回日本病理学会総会, 2016.5.12-14, 仙台
- 5) 一萬田正二郎, 小林実喜子, 上野賢一, 矢崎正英, 菅野祐幸: AHアミロイドーシスの1剖検例. 第105回日本病理学会総会, 2016.5.12-14, 仙台

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

E. 知的財産権の出願・登録状況

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

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 468 例における HLA-DRB1, DPB1 遺伝子のアレルタイピングを完了し、東アジア集団に高頻度に分布し、ヨーロッパ系集団には稀である DRB1*09:01 アレルが MPA, MPO-AAV 感受性に関連し、逆にヨーロッパ系集団において頻度が高く東アジア集団では頻度が低い DPB1*04:01 が PR3-AAV の感受性に関連傾向を有することから、これらのアレル頻度の集団差が発症率の違いの一因となっている可能性を見出し、『ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017』に反映させた。本年度は、上記アレルタイピングデータを利用し、日本人集団における AAV に特徴的な稀少サブセットにおける DRB1, DPB1 遺伝子を解析し、MPO-ANCA 陽性 GPA の疾患感受性と DRB1*08:02, MPO-ANCA 陽性分類不能型 AAV の疾患感受性と DRB1*15:01 との関連傾向を見出した。今後、サンプルサイズを増やした確認が必要である。

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) の疫学には集団差が存在し、北部ヨーロッパ集団では多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis [GPA])、proteinase 3 (PR3)-ANCA 陽性群 (PR3-AAV) が、日本を含む東アジア集団では顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis [MPA])、myeloperoxidase (MPO)-ANCA 陽性群(MPO-AAV)が大部分を占める(Fujimoto et al., Rheumatology 2011)。

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ことが期待される。

昨年度までの本研究班において、われわれは日本人 AAV 468 例の HLA-DRB1, DPB1 を解析し、DRB1*09:01 アレルが MPA, MPO-AAV 感受性に関連し、DPB1*04:01 が PR3-AAV の感受性に関連傾向を有することを報告した(Kawasaki et al., PLoS ONE 2016)。DRB1*09:01 は東アジア集団に高頻度に分布し、ヨーロッパ系集団には稀である一方、DPB1*04:01 はヨーロッパ系集団において頻度が高

く東アジア集団では頻度が低いアレルであることから、HLA class II 遺伝子の集団差がこれらの病型の発症率の違いの一因となっている可能性が示唆された。これらの知見を『ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017』に記載した。

本年度は、昨年度までに得た HLA-DRB1, DPB1 のデータに基づき、日本人集団の AAV に特徴的である 2 つのサブセット、すなわち、(1) 日本人 GPA の約半数を占める MPO-ANCA 陽性 GPA、(2) 日本人 AAV の約 20% を占め、大部分が MPO-ANCA 陽性であり、間質性肺病変を高率に伴う分類不能型(unclassifiable) AAV(Sada et al., Arthritis Res Ther 2014)における HLA-DRB1, DPB1 を解析した。

B. 研究方法

「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)、国立病院機構目黒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。MPA、MPO-AAV、GPA、PR3-AAV の解析については、昨年度の研究班において報告している。

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、アリル保有率を対象として関連研究を施行した。多重比較の補正は、DRB1、DPB1 検出されたアリル数(それぞれ 21、9)に基づく Bonferroni 補正を行った。

(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 日文科科学省・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」国立病院機構群馬県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康対照群については、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、本研究は倫理面の問題がないと判断した。

C. 研究結果

1. MPO-ANCA 陽性 GPA

GPA のうち、MPO-ANCA 単独陽性群 GPA(MPO-GPA)は 35 例、PR3-ANCA 単独陽性群 (PR3-GPA)は 36 例であった。MPO-GPA では健康対照群(n=596)と比較して、DRB1*08:02 が有意に増加していた($P_{\text{uncorrected}}=0.001$ 、 $P_{\text{Bonferroni}}=0.021$ 、OR=5.05、95%信頼区間(CI): 2.13-12.0)。DRB1*09:01 には増加傾向が検出されたものの、有意差に到達しなかった($P_{\text{uncorrected}}=0.20$ 、OR=1.71、95% CI: 0.85- 3.45)。DPB1 には関連するアリルは見られなかった。

一方、PR3-ANCA 単独陽性 GPA(PR3-GPA)では、DRB1 に関連傾向は検出されず、DPB1 において、DPB1*04:01 ($P_{\text{uncorrected}}=0.039$ 、 $P_{\text{Bonferroni}}=0.35$ 、OR=2.37、95% CI 1.07-5.25)、DPB1*05:01 ($P_{\text{uncorrected}}$

=0.009、 $P_{\text{Bonferroni}}=0.08$ 、OR=0.40、95%CI 0.20-0.80) に関連傾向が検出された。

MPO-AAV と PR3-AAV の比較では、DRB1*08:02 (MPO-AAV のみで関連)、DPB1*04:01 (PR3-AAV のみで関連) において、いずれも差がみとめられた($P_{\text{uncorrected}}=0.014$)ものの、多重比較補正後には有意差は認められなかった。

2. 分類不能型 AAV

分類不能型 AAV(n=35)では、健康対照群と比較して、DRB1*14:06 ($P_{\text{uncorrected}}=0.045$ 、 $P_{\text{Bonferroni}}=0.95$ 、OR=4.56、95%CI 1.23-17.0)、DRB1*15:01 ($P_{\text{uncorrected}}=0.017$ 、 $P_{\text{Bonferroni}}=0.36$ 、OR=2.82、95%CI 1.30-6.11) および DPB1*03:01($P_{\text{uncorrected}}=0.047$ 、 $P_{\text{Bonferroni}}=0.42$ 、OR=2.65、95%CI 1.04-6.72)に増加傾向が検出され、DRB1*13:02 に減少傾向が検出された ($P_{\text{uncorrected}}=0.0033$ 、 $P_{\text{Bonferroni}}=0.069$ 、OR=0.07、95%CI 0.00-1.12)。

3. 考察

本研究の結果、日本人集団に特徴的に認められる MPO-GPA では、PR3-GPA と異なり、DRB1*08:02 の有意な増加が検出された。DRB1*08:02 は大多数が MPO-ANCA 陽性である MPA においては、増加傾向は認められるものの有意な感受性アリルではなく、逆に MPA で有意に増加している DRB1*09:01 は MPO-GPA では増加傾向は見られるものの、有意な増加に到達しなかった。このことは、HLA が臨床病型よりも自己抗体特異性により強く関連することを示唆するとともに、MPO-GPA は MPA とは異なる遺伝的背景を有するサブセットである可能性を示すものと思われる。

一方、分類不能型 AAV では、DRB1*14:06、DRB1*15:01 に増加傾向が検出された。DRB1*15:01 は全身性エリテマトーデスや特発性間質性肺炎に関連するアリルであることから、分類不能型 AAV とこれらの疾患の間に共通の遺伝的背景が存在する可能性も示唆される。

いずれの知見も、稀少サブセットであるため、サンプルサイズが小さく、今後、サンプルサイズを増やして検証する必要がある。

(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

3. 論文発表

1) Oka S, Furukawa H, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Suda A, Tsunoda S, Ito S, Nakamura T, Saisho K, Sano H, Migita K, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. Association of human leukocyte antigen alleles with chronic lung diseases in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2016:
doi:10.1093/rheumatology/kew025

2) Furukawa H, Oka S, Kawasak A, Shimada K, Sugii S, Matsushita T, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Kobayashi K, Osada A, Ihata A, Kondo Y, Nagai T, Setoguchi K, Okamoto A, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Kono H, Katayama M, Hirohata S, Sumida T, Migita K, Hasegawa M, Fujimoto M, Sato S, Nagaoka S, Takehara K, Tohma S, Tsuchiya N. Human leukocyte antigen and systemic sclerosis in Japanese: The sign of the four independent protective alleles, DRB1*13:02, DRB1*14:06, DQB1*03:01, and DPB1*02:01. *PLoS ONE* 2016; 11(4): e0154255.

3) Kawasaki A, Hasebe N, Hidaka M, Hirano F, 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, Tsuchiya N. Protective role of HLA-DRB1*13:02 against microscopic polyangiitis and MPO-ANCA positive vasculitides in a Japanese population: a case-control study. *PLoS ONE* 2016; 11(5): e0154393.

4) Hachiya Y, Kawasaki A, Oka S, Kondo Y, Ito S, Matsumoto, Kusaoi M, Amano H, Suda A, Setoguchi K, Nagai T, Shimada K, Sugii S, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Ohno S, Katayama M, Kono H, Hirohata S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Nagaoka S, Tohma S, Furukawa H, Tsuchiya N. Association of

HLA-G 3' untranslated region polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study. *PLoS ONE* 2016; 11(6): e0158065.

5) Dang TN, Naka I, Sa-Ngasang A, Anantapreecha S, Wichukchinda N, Sawanpanyalert P, Patarapotikul J, Tsuchiya N, Ohashi J. Association of BAK1 single nucleotide polymorphism with a risk for dengue hemorrhagic fever. *BMC Med Genet* 2016; 17: 43.

6) Higuchi T, Oka S, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Shimada M, Nishimura H, Tomizawa M, Kikuchi M, Makita F, Yamashita H, Ario K, Yatsuhashi H, Tohma S, Kawasaki A, Ohira H, Tsuchiya N, Migita K.

Association of a single nucleotide polymorphism upstream of ICOS with Japanese autoimmune hepatitis type 1. *J Hum Genet advance online publication* 15 December 2016; doi: 10.1038/jhg.2016.155

7) Oka S, Furukawa H, Shimada K, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S. Plasma miRNA expression profiles in rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *BMC Musculoskelet Disord* (in press).

8) Furukawa H, Oka S, Tsuchiya N, Shimada K, Hashimoto A, Tohma S, Kawasaki A. The role of common protective alleles, HLA-DRB1*13, among systemic autoimmune diseases. *Genes Immun* 2016 Nov 10. doi: 10.1038/gene.2016.40.

9) Tsuchiya N, Kawasaki A. Genetics of Systemic Sclerosis, in "Systemic Sclerosis: Basic and Translational Research" (edited by Takehara K, Kuwana M and Fujimoto M). Springer, Tokyo, 2016, pp81-92, doi 10.1007/978-4-431-55708-1_

10) 土屋尚之:ヒトゲノム解析からみた全身性エリテマトーデスの病因. 最新医学別冊「診断と治療のABC 118 全身性エリテマトーデス」(田中良哉編) pp32-43, 2016.

11) 八谷有紀、古川宏、土屋尚之:遺伝因子。『強皮症の基礎と臨床』(佐藤伸一編) 医薬ジャーナル社、大阪、pp60-69、2016

12) 川崎綾、土屋尚之:全身性エリテマトーデスの病因-ゲノム解析からの知見. *医学のあゆみ* 2016;258(10):932-937.

2. 学会発表

1) Kawasaki A, Hasebe N, Hidaka M, Hirano F, 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, Tsuchiya N. Association of HLA-DPB1 with ANCA-associated vasculitis in a Japanese population. The 13th International Congress of Human Genetics, April 3-7, 2016, Kyoto.

2) Oka S, Furukawa H, Shimada K, Hashimoto A, Komiya A, Tsuchiya N, Tohma S. Plasma miRNA expression profiles in rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. The 13th International Congress of Human Genetics, April 3-7, 2016, Kyoto.

3) 川崎 綾、八谷有紀、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、河野肇、高崎芳成、橋本博史、住田孝之、當間重人、土屋尚之。日本人全身性エリテマトーデスと HLA-G 多型の関連。第 60 回日本リウマチ学会、2016 年 4 月 21 日-23 日、横浜。

4) 岡笑美、古川宏、島田浩太、橋本篤、小宮明子、土屋尚之、當間重人。関節リウマチに合併する間質性肺病変と血漿中 miRNA 発現。第 60 回日本リウマチ学会、2016 年 4 月 21 日-23 日、横浜。

5) 古川宏、岡笑美、川崎綾、島田浩太、杉井章二、松下貴史、橋本篤、小宮明子、小林 幸司、長田侑、井畑淳、永井立夫、瀬戸口京吾、岡本明子、岡本享、千葉実行、末松栄一、河野肇、片山雅夫、廣畑俊成、右田清志、長谷川稔、藤本学、佐藤伸一、竹原和彦、長岡章平、當間重人、土屋尚之。抗セントロメア抗体陽性強皮症と HLA-DQB1 との関連。第 60 回日本リウマチ学会、2016 年 4 月 21 日-23 日、横浜。

6) 土屋尚之。ヒトゲノム解析による疾患研究と医療への応用～膠原病・自己炎症性疾患を例として～。2016 年神奈川鉄門会講演会、2016 年 6 月 12 日、横浜。

7) 樋口貴士、岡笑美、古川宏、小森敦正、八橋弘、中村稔、川崎綾、土屋尚之、右田清志。日本人における自己免疫性肝炎発症に関わる遺伝要因。第 44 回日本臨床免疫学会、2016 年 9 月 9 日、東京。

8) 横山望、川崎綾、八谷有紀、平野史生、佐田憲映、小林茂人、山田秀裕、古川宏、山縣邦弘、住田孝之、宮坂信之、當間重人、尾崎承一、松尾清一、橋本博史、槇野博史、有村義宏、針谷正祥、土屋尚之。日本人集団における ANCA 関連血管炎と HLA-G 3'非翻訳領域多型の関連。第 44 回日本臨床免疫学会、2016 年 9 月 9 日、東京。

9) 岩橋優花、川崎綾、平野史生、岡笑美、古川宏、佐田憲映、小林茂人、山田秀裕、山縣 邦弘、住田孝之、宮坂信之、當間重人、尾崎承一、松尾清一、橋本博史、槇野博史、有村 義宏、針谷正祥、土屋尚之。ANCA 関連血管炎と TNFSF4 多型の関連。第 44 回日本臨床免疫学会、2016 年 9 月 9 日、東京。

10) 與那覇しおり、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、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。全身性強皮症と FCGR2B 多型の関連。第 44 回日本臨床免疫学会、2016 年 9 月 9 日、東京。

11) 吉村美郁、樋口貴士、岡笑美、川崎綾、蕨栄治、水野聖哉、小野栄夫、高橋智、當間重人、土屋尚之、古川 宏。HLA-A*31:01 遺伝子導入マウスを用いたメトトレキサート誘導性間質性肺炎モデルの作成と評価。第 44 回日本臨床免疫学会、2016 年 9 月 9 日、東京。

12) 土屋尚之。ANCA 関連血管炎の遺伝因子。西関東血管炎フォーラム、2016 年 10 月 1 日、東京。(招待講演)

13) 吉村美郁、樋口貴士、岡笑美、川崎綾、蕨栄治、水野聖哉、小野栄夫、高橋智、當間重人、土屋尚之、古川宏。マウスモデルにおける高脂肪食によるメトトレキサート毒性の増強。第 3 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス 2016 年 10 月 14 日、東京。

14) Kawasaki A, Tsukui D, Kondo Y, Kimura Y, Asako K, Furukawa H, Kono H, Sumida T, Tsuchiya N. Interferon signature genes are differentially expressed between microscopic polyangiitis and systemic lupus erythematosus peripheral blood transcriptomes. 2016 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, Nov 14, 2016, Washington DC, USA.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

2. 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）
分担研究年度終了報告書

研究分担者 宮崎龍彦 岐阜大学医学部附属病院病理診断科 臨床教授

研究要旨

1. 血管炎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、クリニカルクエスション (CQ) を策定し、システマティックレビュー (SR) を行った。そして、その結果を『ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン』改訂に反映させた。
2. 血管炎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し、試行した。
3. ウェブ版血管炎病理アトラスを作成し、研究班ホームページに公開した。

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。

を試行した。第一期中に2件、第二期中に7件のコンサルテーションを試行し、運用の予行を行った。

B. 研究方法

1. 血管炎診療の臨床病理に関する CQ を策定し、SR を行った。
2. 血管炎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し、施行した。
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、ウェブ版とした。その際、目次は CHCC2012 に準拠することとし、CHCC2012 に含まれていな

3. ウェブ版血管炎病理アトラスを作成し、研究班ホームページに公開した。

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にした。

D. 考察 (今後の計画)

1. 検査結果を反映させた『ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン』改訂版が編纂中。
2. 年度内に研究班ホームページに書式等をアップし、一般運用を開始する。
3. 継続的に改善、改訂を行う。

C. 研究結果

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はあるか?

<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。

2. 平成 28 年 2 月 1 日～6 月 30 日を第一期、7 月 1 日～12 月 31 日を第二期として、システムの運用

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hisamatsu K, Niwa M, Kobayashi K, Miyazaki T, Hirata A, Hatano Y, et al. Galectin-3 expression in hippocampal CA2 following transient forebrain ischemia and its inhibition by hypothermia or antiapoptotic agents. Neuroreport. 2016;27(5):311-7.
2. Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Ibuka T, Miyazaki T, et al. Everolimus for Primary Intestinal Lymphangiectasia With Protein-Losing Enteropathy. Pediatrics. 2016;137(3):1-5.
3. 宮崎 龍彦. 血管炎症候群の形態学的診断 tips. 診断病理. 2016;33(1):19-37.
4. 宮崎 龍彦. 「特集/ANCA 関連血管炎-最近の話題」に寄せる 膠原病疾患モデル組換え近交系マウスを用いた膠原病治療法の開発. アレルギーの臨床. 2016;36(5):465-9.

2. 学会発表

1. 小林一博, 齊郷智恵美, 久松憲治, 鬼頭勇輔, 酒々井夏子, 宮崎龍彦. 側頭動脈炎病変における、galectin-3 発現の病理学的・臨床病理学的解析. 第 21 回日本血管病理研究会, 2016.10.22, 吉祥寺, 脈管学に掲載予定
2. 宮崎龍彦. 血管炎実験動物モデル Overview 自然発症系. 2016.10.22, 吉祥寺, 脈管学に掲載予定

3. 宮崎 龍彦, 小林 一博, 酒々井 夏子, 齊郷 智恵美, 能勢 真人. 遺伝子組換えから病態へのアプローチ 自己免疫病モデル組換え近交系マウスを用いた疾患感受性因子の解析. 第105回日本病理学会総会, 2016.5.12-14, 仙台日本病理学会会誌.

2016;105(1):265.

4. 宮崎 龍彦, 小林 一博, 酒々井 夏子, 齊郷 智恵美. 血管炎の組織学的診断マーカーの探索. 第105回日本病理学会総会, 2016.5.12-14, 仙台日本病理学会会誌. 2016;105(1):251.

5. 小林 一博, 齊郷 智恵美, 久松 憲治, 鬼頭 勇輔, 酒々井 夏子, 宮崎 龍彦. 側頭葉肺炎4例の免疫組織学的, 形態学的比較検討. 第105回日本病理学会総会, 2016.5.12-14, 仙台日本病理学会会誌.

2016;105(1):343.

3. 著書

1. 宮崎龍彦 付録2. ANCA 関連血管炎の病理組織. 有村義宏, 針谷正祥, 本間栄, 山縣紘弘編 ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017, 診断と治療社, 東京, 2017, p 付録 4-7.

G. 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 28 年度終了報告書

血管炎の国際共同研究

(DCVAS, GPA 日英比較研究, RITAZAREM)

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、

中島裕史 千葉大院医遺伝子制御学、

武曾恵理 田府興風会医学研究所附属北野病院腎臓内科、

湯村和子 国際医療福祉大学病院、内田俊也 帝京大学医学部内科、

河野肇 帝京大学医学部内科学講座リウマチ・膠原病グループ、

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、

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、

川上民裕 聖マリアンナ医科大学皮膚科

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により、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、論文化された。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。症例登録期間は終了したが、今後約 2 年半の観察期間が残されている。

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

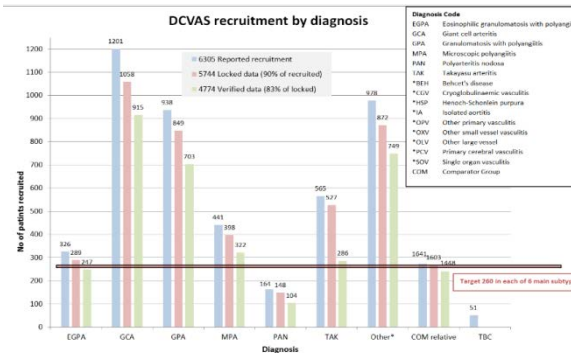
- 1) DCVAS; 当初 (2011 年度)、日本の 15 施設が参加し、登録が行われた (研究統括者当研究班 榎野班長)。しかし、目標症例数に達していないことより、EUVAS および VCRC から日本からの再度登録を促す依頼があった。前回は DCVAS 登録規定が曖昧であったが、現時点では改善された。2012 年度に日本からも再登録を行うことが本研究班で承認され、代表者が所属する各施設の倫理委員会で承認された後は、日本事務局 (国際研究協力分科会長 藤元昭一) に症例データを送って頂き、事務局において Web 登録する事で、研究は進行中である。

2016 年 11 月の時点で世界 133 施設より 6,305 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 16 施設からの 169 例)。GCA と GPA の登録は 2016 年 11 月 1 日にて終了になった。その他の血管炎や対照症例の最終登録期間は、2017 年の 6 月 30 日であり、6 か月観察後の 2017 年 12 月で本研究は終了となり、以後解析が行われる予定であ

る。

登録症例の疾患別内訳, 2016年10月現在



2) GPA 比較研究; わが国では MPA に比べて頻度の少ない GPA に関して、MPA と同様に日英比較研究の提案が英国より有り、2013 年に日本の参加施設募集を本研究班全体に諮り、中小型血管炎の臨床研究分科会と本分科会が共同で進めることとなった（主任研究者：榎野博史班長、運営委員：土橋浩章先生、本間栄先生、藤元昭一（兼、事務局））。GPA あるいは GPA 疑いで、2000 年 1 月～2012 年 4 月の間に、参加施設でフォローされた患者を対象として、日本で 100～150 症例のデータ収集を目標として開始された。代表者が所属する各施設の倫理委員会で承認された後は、事務局に症例データを送って頂き、解析は本分科会の古田俊介分担者（英国の GPA 症例を収集済み）が中心となって進めることとなった。

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、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。

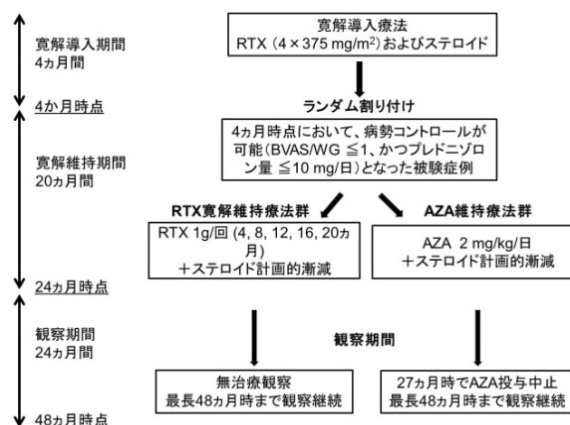
コントロールは同期間の英国 Cambridge 大学のコホート 128 症例とした。解析結果の概略は以下の通りである。日本の GPA は英国と比較して、1) 高齢発症、2) PR3-ANCA 陽性率が低い、3) 発症時の血清クレアチニン値が低い、4) 肺病変の合併割合が高い、ことが確認された。一方、5 年生存率は英国が優れていたが、無再発生存率は日本の方が高いという結果が得られ、本年度は論文がなされた（J Rheumatol 2017;44:216-22）。

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。

世界全体で38施設が試験を開始し、合計186名の被験者が登録された。このうち158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。目標症例数に達したため、2016年11月14日に症例登録は中止となった。今後約2年半の観察期間が残されている。

【RITAZAREM試験 研究デザイン】



D. 考案

血管炎の分類、診断に関しては、世界

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

また、ANCA関連血管炎の治療法に関して、世界でのエビデンス構築に日本が寄与すること（国際共同臨床試験への参画）は重要であるとの認識が本研究班全体でも確認され、協力体制が整った。諸外国とともに行なう国際共同臨床試験には、開始までにいくつものハードルがあり時間が要したが、本国際共同研究の欧米の主任研究者らの応援を受けながら山を一つ一つ乗り越え、我が国の参画が始まった。

今後も血管炎の原因、疫学、臨床症状、新しい治療法などに関して内外の理解を深め、医療の標準化をめざした診療ガイドラインの作成とその根拠となるエビデンス構築に貢献するように、本研究班および本分科会が一体となって活動を継続する必要がある。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Arimura Y, Muso E, Fujimoto S, Hasegawa M, Kaname S, Usui J, Ihara T, Kobayashi M, Itabashi M, Kitagawa K, Hirahashi J, Kimura K, Matsuo S. Evidence-based clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis 2014. Clin Exp

- Nephrol. 2016;20(3):322-41.
2. Sada KE, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Takasaki Y, Banno S, Sugihara T, Kobayashi M, Usui J, Yamagata K, Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, Sugiyama H, Okada Y, Arimura Y, Matsuo S, Makino H; for Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Comparison of severity classification in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. Evidence-based clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis 2014. Mod Rheumatol 2016;20(3):730-7.
 3. 藤元昭一. 【急速進行性糸球体腎炎 Update】 ANCA 関連血管炎・腎炎の分類・診断と疫学. 医学のあゆみ 2016;257(2):141-5.
 4. 藤元昭一, 猪原登志子. 【ANCA 関連

血管炎-最近の話題-】腎疾患. アレルギーの臨床. 2016;36(5):437-441.

2. 学会発表

1. 岩切太幹志, 佐藤祐二, 藤元昭一: 半月体形成性腎炎における ANCA 陽性例と陰性例の臨床病理所見の比較. ワークショップ「腎病理を日常診療に生かす」. 第 46 回日本腎臓学会西部学術大会 (宮崎) 2016 年 10 月
2. 藤元昭一: 血管炎治療におけるアフエレス療法の意味～ANCA 関連血管炎を中心に～. シンポジウム「膠原病・リウマチ性疾患－アフエレスを生かした治療アルゴリズム－」. 第 37 回日本アフエレス学会学術大会 (横浜) 2016 年 11 月

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業:難治性血管炎に関する調査研究)

分担研究 2016 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 助教
古田俊介 千葉大学医学部附属病院 アレルギー・膠原病内科学
特任講師
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

2016年11月12日(土曜日)にPre-ACR(アメリカリウマチ学会) Vasculitis Clinical Research Investigators MeetingがワシントンDC、Grand Hyatt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、6305症例の登録が完了した。GCAとGPAの登録は2016年11月1日にて終了になった。その他の血管炎や対照症例の最終登録期間は、2017年の6月30日である。

研究協力者

湯村和子 国際医療福祉大学病院予防医学
センター・腎臓内科 教授、原淵保明 旭川医

科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 教授、中島
裕史 千葉大大学院医学研究院アレルギー・臨
床免疫学 教授、武曾恵理 田府興風会医学
研究所附属北野病院腎臓内科 非常勤講師、

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内科学リウマチ・アレルギー研究室 准教授、塚本達雄 田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 主任部長、佐藤祐二 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授

A. 研究目的

血管炎に関する海外の研究の状況・方向、研究成果を伝えること。また、日本の研究の状況・方向、研究成果を伝えること。さらに、国際共同研究に参加し、日本と欧米の血管炎の異同を知ることによって、血管炎の原因、疫学、臨床症状、新しい治療法など内外の理解・協力を深めることが目的である。

B. 研究方法

国際会議への参加を依頼され、出席・討議に参加する。日本での検討事項は当研究班に報告・発表する。論議すべき事項は当研究班にて決定される。日本での倫理委員会は、従来、榎野博史 前主任研究者のもとで岡山大学の倫理委員会の承認を得て行なってきたように、今年度からは、有村義宏 主任研究者のもとで、杏林大大学の倫理委員会の承認を得て行う。当分科会及び研究参加施設での承認を得る。申請書類の作成、臨床記録票の作成、登録症例の暗号化は当分科会が行う。

C. 研究結果

Vasculitis Clinical Research Investigator's meeting

米国の血管炎の研究グループ Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC: 主任研究者 Peter Merkel) を中心とした国際研究会議であり、本年から”Pre-ACR

Vasculitis Clinical Research Investigator's meeting”との新しい名称で、アメリカリウマチ学会(ACR)の開催前日の2012年11月12日(土)ワシントンDC グランドハイアット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、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。

2016年11月の時点で、世界33各国、6305症例の登録に至った。日本からは18施設、207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。GCAとGPAの登録は2016年11月1日にて終了になった。その他の血管炎や対照症例の最終登録期間は、2017年の6月30日である。

D. 考案

諸外国では、多くの臨床医によって血管炎の臨床研究が共同研究として組織され、血管

炎の臨床・治療が着実に進歩してきた。EUVAS, VCRC, FVSG などの臨床研究に関して理解することが重要であると考えられる。

DCVAS の国際研究には、当研究班の 18 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 18 施設が参加した。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. Kobayashi S, Yoshinari T. A multicenter, open-label, long-term study of three-year infliximab administration in Japanese patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol*. 2016 Jun 14:1-8.
2. Harabuchi Y, Kishibe K, Tateyama K, Morita Y, Yoshida N, Kunimoto Y, Matsui T, Sakaguchi H, Okada M, Watanabe T, Inagaki A, Kobayashi S, Iino Y, Murakami S, Takahashi H, Tono T. Clinical features and treatment outcomes of otitis media with

antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (OMAAV): A retrospective analysis of 235 patients from a nationwide survey in Japan.

3. Kawasaki A, Hasebe N, Hidaka M, Hirano F, Sada KE, 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, Tsuchiya N. *PLoS One*. 2016 May 11;11(5):e0154393.
4. Nishizaki Y, Yamagami S, Inoue H, Uehara Y, Kobayashi S, Daida H. Reactive Arthritis Caused by Urinary Tract Infection. *Intern Med*. 2016;55(9):1195-8.
5. Hasegawa-Tanaka T, Machida S, Kobayashi S, Naito H. Changes in blood glucose and lipid metabolic parameters after high-carbohydrate diet ingestion in athletes with insulin resistance. *Juntendo Med J* 2016;62(4):323-329

書籍

1. 小林茂人 脊椎関節炎、今日の治療指針 2017、福井次矢、高木誠、小室一成 編、医学書院、845-846、2017

知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- | | |
|-----------|----|
| 4. 特許取得 | なし |
| 5. 実用新案登録 | なし |
| 6. その他 | なし |

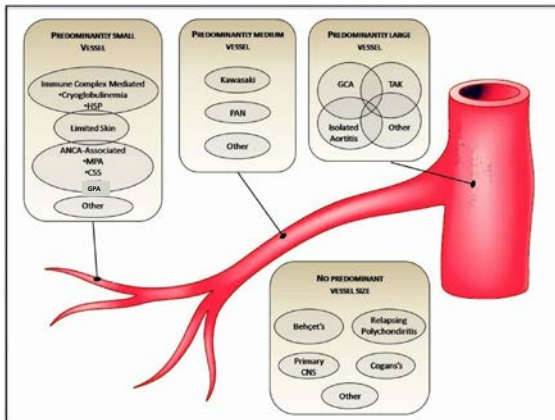


図 1. 血管炎の分類法(案) (DCVAS による)

DCVAS 2016年10月診断別の登録状態

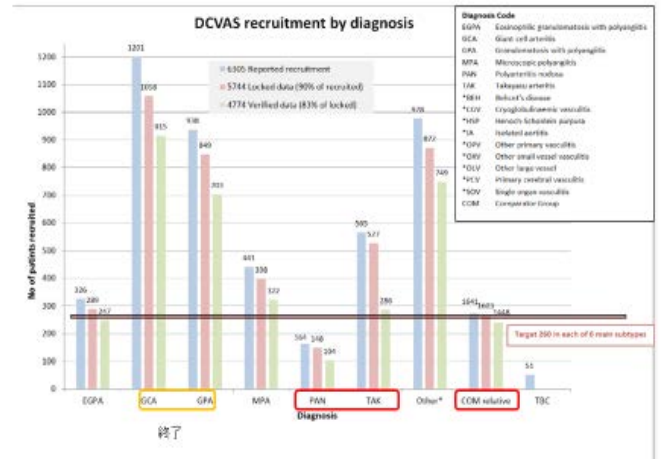


図 3. 疾患別登録数の現状

DCVAS 2016年10月地域別の登録状態

	Total sites	Total patients recruited	% patients recruited
Europe	69	3727	59%
North America	21	1258	20%
Other regions	43	1320	21%
TOTAL	133	6305	

図 2. 現在の登録症例と地域別登録症例数

Vasculitis Clinical Research Investigators Meeting

Nov. 12th, 2016 Washington DC, USA

VASCULITIS CLINICAL RESEARCH INVESTIGATORS MEETING Saturday November 12, 2016: 12:00 PM – 5:00 PM Washington, DC, USA	VASCULITIS CLINICAL RESEARCH INVESTIGATORS MEETING Saturday November 12, 2016: 12:00 PM – 5:00 PM Washington, DC, USA
<p>SPONSORED BY THE VASCULITIS CLINICAL RESEARCH CONSORTIUM Chair: PETER A. BRADY, MD, MPH</p>	
<p>WELCOME AND INTRODUCTIONS</p> <p>1) Update on ANCA-ASAP Diagnosis and Classification Study (ANCA) and PedsVASC</p> <p>2) Proposed ACS-EULAR Response Criteria for ANCA-Associated Vasculitis</p> <p>3) Current/Planned Clinical Trials in GPA/MPA</p> <p>a) VORC: Trial of prednisone in GPA (TNP4)</p> <p>b) VORC-EUVAS: Plasma exchange in ANCA (PEXVASC)</p> <p>c) VORC-EUVAS: Rituximab for maintenance in ANCA (MANTAREM)</p> <p>d) VORC-EUVAS: Abatacept for GPA (ABEGAPAC)</p> <p>e) FVSG: Rituximab for ANCA (RITUXIMAB) (RITUXIMAB)</p> <p>f) OpenCenter: Phase 3 study of CD3 350 (350) inhibitor for ANCA</p> <p>g) Group discussion of current status/opportunities for trials in GPA/MPA</p> <p>h) Current/Planned Clinical Trials in EGPA</p> <p>a) EGPA: Mesulfonamide in EGPA (MESGA)</p> <p>b) FVSG: Rituximab in EGPA (REEGPA)</p> <p>c) FVSG: Rituximab vs. azathioprine for EGPA (MANTREX)</p> <p>d) Group discussion of current status/opportunities for trials in EGPA</p> <p>4) Current/Planned Clinical Trials in Large-Vessel Vasculitis</p> <p>a) Roche: Tocilizumab for giant cell arteritis (GACTIV)</p> <p>b) EGA: Tocilizumab for giant cell arteritis (GACTIV)</p> <p>c) VORC: TTSO: Trial of prednisone in Takayasu's arteritis (TAKAYASU)</p> <p>d) Group discussion of current status/opportunities for trials in LJV</p> <p>5) Current/Planned Clinical Trials in Other Vasculitides</p> <p>a) VORC: Trial for cutaneous vasculitis (CUTVASC)</p> <p>b) VORC: Study of gene expression in cutaneous vasculitis (CUTVASC)</p> <p>c) Celgene: Apremilast for Behçet's syndrome (RELIEF)</p> <p>d) FVSG: Rituximab/corticosteroids in cryopyrin-induced vasculitis (CRIMAV)</p> <p>6) Upcoming Vasculitis Research Meetings</p> <p>a) 38th International Vasculitis & ANCA Workshop: Tokyo, Japan, March 2017</p> <p>b) VORC-EUVAS meeting: Tokyo, Japan, Saturday, March 26, 2017</p> <p>c) International Conference on Large Vessel Vasculitis: Mayo Clinic, March 2018</p> <p>CONV/TIA BREAK</p>	<p>7) The Vasculitis Patient-Powered Research Network</p> <p>a) V-PPRN-VORC Vasculitis Pregnancy Registry</p> <p>b) V-PPRN Patient Portal Studies</p> <p>c) V-PPRN/VOStree-Wide Studies</p> <p>8) BrainWorks Database</p> <p>9) UK and Ireland Vasculitis Registry (UKVIR)</p> <p>10) Additional Studies of the Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC)</p> <p>a) VCRC Longitudinal Studies</p> <p>i) New VCRC Longitudinal Study of Aortitis</p> <p>b) The VCRC Patient Contact Registry</p> <p>11) Additional Studies of the European Vasculitis Society (EUVAS)</p> <p>12) Additional Studies of the French Vasculitis Study Group (FVSG)</p> <p>a) Rituximab in patients with primary necrotizing vasculitis (RITVASC)</p> <p>b) Immunogenicity of anti-pneumococcal vaccine ANCA (PNEUMOVAC)</p> <p>13) ORBITAL Vasculitis Working Group Activities</p> <p>i) PRGs in ANV</p> <p>14) Development of a Core Outcomes Set for LJV</p> <p>15) Development of a Core Outcomes Set for Behçet's Syndrome</p> <p>a) Applying the International Classification of Function (ICF) to ANV</p> <p>16) Multi-Centered Genetic Studies: GPA, MPA, EGPA, PAN, GCA, TAA, Others</p> <p>i) VORC Genetic Studies and DNA Collection Protocol</p> <p>ii) PAN Genetic Study (UPRE)</p> <p>iii) GPA/MPA, VORC North American & EUVASC European GWAS Studies</p> <p>iv) EGPA, VORC and EU/EGAS Studies</p> <p>v) GCA: International GWAS Study</p> <p>vi) TAA: VORC-Turkey GWAS Study</p> <p>vii) Other genetic initiatives in vasculitis</p>

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

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

血管炎の国際多施設共同試験 RITAZAREM 進捗

国際研究協力分科会 研究分担者

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 助教

研究要旨: ANCA 関連血管炎に対する治療エビデンス創出のためには、国際共同試験に同時参加し、日本も加えた世界基準のエビデンスを創出することが必要である。本研究班において、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) に本邦からも参画している。

A. 研究目的

ANCA 関連血管炎に対する治療エビデンス創出のためには、質の担保された国際共同試験に同時参加し、日本も加えた世界基準のエビデンスを創出することが必要である。試験結果が世界のガイドライン記載内容や、日本においては公知承認申請資料に応用できることを目指す。

B. 研究方法

1) 試験実施体制構築

欧州血管炎研究学会 (European Vasculitis Study Society, EUVAS) と米国血管炎臨床研究コンソーシアム (Vasculitis Clinical Research Consortium- Rare Disease Clinical Research Network, National Institute of Health: VCRC) が中心となり実施している国際臨床試験に日本からも参画し、治療エビデンスを構築する。

これら国際試験は ICH-GCP (International

Conferences of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of

Pharmaceuticals for Human Use-Good Clinical Practice Standards) に準拠した実施体制なら

びに実施責任医師/分担医師の ICH-GCP 教育が必要であり、中央試験依頼者 (スポンサー) と日本側スポンサー、日本側 Lead Site/Lead Investigator との契約を締結し、被験者を保護し適切に試験を実施することを確保する必要がある。このため、スポンサー業務を適切に実施する調整事務局の設立など、日本側試験実施体制の構築は不可欠である。

また、米国との共同研究においては、NIH 等の公的研究費を資金源とする研究に参加する場合、日本国内で研究を行う場合であっても米国の規制に則る必要があり、その一例として FWA (Federal Wide Assurance 米国連邦保証制度) の取得が必要となる。FWA は合衆国保険社会福祉省 United States

Department of Health and Human Services :

HHS) と、被験者保護局 (Office for Human Research Protections: OHRP) が所轄している。RITAZAREM 試験は米国において NIH からの研究資金を得ており、このために共同研究において、日本における各実施医療機関の FWA 施設登録が必要である。

一方日本国内での試験実施体制構築においては、国内倫理指針と各国規制との整合性等が必要である。

RITAZAREM 調整事務局においては、FWA 施設登録手順書の作成、FWA 登録支援、責任医師/分担医師への ICH-GCP 教育支援、試験実施計画書の日本語訳、SF-36 等の試験副次項目評価指標の日本語版ライセンス契約、臨床研究補償保険加入、日本における実施概要の作成、日本語版説明同意文書の作成、UMIN -CTR への臨床試験登録とその更新、施設登録・症例報告書作成・安全性情報報告等各種手順書作成ならびに各実施医療機関倫理申請支援・変更申請支援、中央スポンサーとの共同研究契約ならびに国内臨床試験契約書の締結、各実施医療機関の施設登録支援、症例報告書等作成支援、日本における試験調整事務局機能 (海外対応、試験進捗管理、国内有害事象発生時の海外報告ならびに国内報告)、Investigators' Meeting 開催や参加と英文での議事録作成、中央スポンサー・調整事務局への定期報告、各種文書管理を支援している。

2) RITAZAREM 試験概要

試験名称

An international, open label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis, RITAZAREM
再発性 ANCA 関連血管炎 (AAV) の寛解維

持療法におけるリツキシマブとアザチオプリンを比較する、オープンラベル、ランダム化国際共同試験 RITAZAREM 試験
臨床試験登録番号

NCT 01697267

EudraCT 2012-001102-14

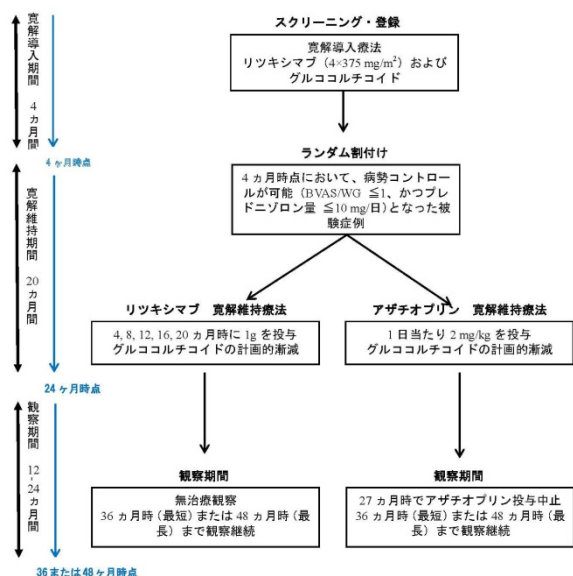
UKCRN 14285

UMIN 000012409

背景と試験概要

欧米においては AAV の寛解導入療法におけるリツキシマブと寛解維持療法におけるアザチオプリンは確立された標準治療として認識されているが、リツキシマブの寛解維持療法におけるエビデンスは少ない。

RITAZAREM 試験は再発性 ANCA 関連血管炎の再発予防効果における、リツキシマブのアザチオプリンに対する優位性を確認することを目的とし、割付けから再発までの期間を評価する。試験は寛解導入期間、寛解維持期間、観察期間の3つの期間から構成され、一被験者あたりの試験期間は最短で36ヵ月、最長48ヵ月である。全世界で目標登録数160症例について、リツキシマブ間欠投与による維持療法群、またはアザチオプリン維持療法群へ1:1の割合でランダム割付けする。



試験期間と目標症例数

試験期間 2013年4月～2019年9月（6.5年間）

目標症例数：全世界多地域約60施設から、190例を登録目標。（ランダム割付目標160例）

日本での目標症例数：国内7施設から7例。

（倫理面への配慮）

国内対応として、本研究ならびに付随研究につき、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に準拠し研究実施計画書日本語版を作成し、各実施医療機関における倫理審査委員会の審議を経て研究機関の長の許可を経て臨床研究を開始した。

C. 研究結果

1) 平成28年度成果

2014年11月までに宮崎大学、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、施設登録が完了し、2014年11月に日本からの第1例目が登録され

た（千葉大学）を得て施設登録を完了した。2015年8月に計画書がv3.0に変更され英国中央IRBで2015年10月末承認、日本においても2016年1-5月に計画書変更対応（有害事象報告に関する記載整備、試験期間延長等）を行い各実施医療機関倫理委員会への変更申請を行った。

2016年11月までに、世界39施設（英12、米10、加2、豪3、新2、瑞1、伊1、チェコ1、日本7）より、世界全体で188例の被験者が登録され、登録を終了した。2016年11月時点で、164例がランダム化ポイントに到達した。日本からは7施設より5例（千葉大学3例、杏林大学2例）が登録され、4例がランダム化された（ランダム化前脱落1例）。安全性情報につき定期的に報告管理している。日本からは現時点までに3例に54事象の重篤有害事象報告を行っているが、重篤未知副作用の出現はない。

2) 結論

RITAZAREM 試験参画がこの分野における今後の国際試験の本邦からの参画を促進する契機となると考えられ、その試験実施体制構築について今後も本研究班を通じ共有する。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1) 論文発表

5. Arimura Y, Muso E, Fujimoto S, Hasegawa M, Kaname S, Usui J, Ihara T, Kobayashi M, Itabashi M, Kitagawa K, Hirahashi J, Kimura K, Matsuo S. Evidence-based clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis 2014. Clin

- Exp Nephrol. 2016;20(3):322-41.
6. 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*. 2016;40(8):1747-54.
 7. 黒田 隆, 猪原 登志子, 向井 久美, 浅田 隆太, 秋山 治彦, 松田 秀一. 患者まで届いている再生医療 特発性大腿骨頭壊死症に対する bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルを用いた低侵襲再生医療. 再生医療. 2016;15(2): 160-166.
 8. 藤元 昭一, 猪原 登志子. 【ANCA 関連血管炎-最近の話題-】 腎疾患. アレルギーの臨床. 2016;36(5):437-441.
- 2) 学会発表
1. 猪原 登志子, 松田 秀一, 秋山 治彦. 特発性大腿骨頭壊死症に対する塩基性線維芽細胞増殖因子含有ゼラチン架橋体による骨頭圧潰前の早期低侵襲治療. 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 60 回 Page650(2016.03)
 2. 黒田 隆, 瀧上 伊織, 田中 健介, 宗 和隆, 猪原 登志子, 山本 倫生, 後藤 公志, 田中 栄, 秋山 治彦, 松田 秀一. 特発性大腿骨頭壊死症の骨頭圧潰率. 日本整形外科学会雑誌(0021-5325)90 巻 3 号 PageS917(2016.03)
 3. 猪原 登志子, 黒田 隆, 浅田 隆太, 秋山 治彦. 特発性大腿骨頭壊死症に対する rhFGF-2 ハイドロゲルを用いた低侵襲再生医療. 日本内科学会雑誌 2016;105(Suppl):258 (2016.02)
 4. 黒田 隆, 浅田 隆太, 猪原 登志子, 南角 学, 山本 倫生, 宗 和隆, 後藤 公志, 田畑 泰彦, 秋山 治彦, 松田 秀一. 特発性大腿骨頭壊死症に対する再生医療成長因子を用いたトランスレーショナルリサーチ. 日本整形外科学会雑誌 (0021-5325)90 巻 2 号 PageS126(2016.03)

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

難治性血管炎に関する調査研究

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】 分担研究：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

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。研究結果は英文誌へ投稿し、ePublish された。

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。

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

F. 研究発表：Furuta S et al. Comparison of the Phenotype and Outcome of Granulomatosis with Polyangiitis Between UK and Japanese Cohorts. J Rheumatol. 2016 Nov 1. pii: jrheum.160005. [Epub ahead of print]

G. 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 28 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	順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院	院長
	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 リウマチ膠原病科	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	国立循環器病研究センター研究所 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
	大岩 寛	広島市民病院リウマチ・膠原病科	部長

研究要旨

横断協力分科会は、本研究班の各分科会にて提唱されたガイドライン（GL）の評価及び意見を統合し、関係各分野の意見を求めることにより整合性のある診療 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。本年度昨年行った 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 に対する意識調査の結果をまとめた。その結果、AAV 診療医は専門にかかわらず、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しているが、診療科間で寛解導入プロトコール、特に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、本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。

B. 研究方法

1. AAV ガイドラインのアンケート調査の解析

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なう。

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実施。

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。

平成 27 年度のアンケート調査にて 338 名

(17.3%) から回答を得た。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%) が大半を占めていた。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%) となっていた。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していたことが示唆された。

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、最も参考にしてしている GL としては AAV の診療 GL (2014) が最多となっていた (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る」という回答が多く、既存の GL に対する批判は少なかった。

次に、265 名の医師が診療に際し、他科と相談したとの実態が明らかにされたが、この内 AAV の診療経験のある医師の 84.3% を占めていた。しかしその際、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%) 存在し、その主な点は免疫抑制薬の使用法や (79.3%)、ステロイドの使用法 (64.4%)、さらに寛解導入プロトコール (59.0%) の順に多かった (図 B)。その一方、副作用、難治性の考え方、疾患活動性に対する理解はほぼ共通していることが明らかにされた。またリウマチ・膠原病内科の医師で他科と意見が

違う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、その相違点は両方の診療科に対して共通していた。なお、AAV 治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)。

このアンケート調査は、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て作成した 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。無論、専門領域の違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が、腎臓内科や呼吸器内科医も当班で作成された AAV の診療 GL (2014 改訂版) を最も参考にしており、意見が異なる理由として「使用している GL が異なるため」をいう考え (図 C) は膠原病内科医の誤解である。今回の調査では明らかに出来なかったが免疫抑制薬の効果に懐疑的であるのか薬剤の使用に熟知していないためか今後明らかにする必要がある。その結果に応じて今後 GL に沿ってより適正な治療が行われるよう啓蒙する方策を考える必要があると思われた。

2. 日本リウマチ学会との共同シンポジウム

平成 28 年 4 月 21-23 日、パシフィコ横浜にて開催された第 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を開催した。120 分の時間枠で 1) 大型血管炎の治療ガイドライン (大阪大学 中岡良和 助教)、2) ANCA 関連血管炎のガイドライン (東京女子医大 針谷正祥 教授)、3) リツキシマブによる新規治療 (東京医科歯科大学 長坂憲治 准教授)、4) 血管炎ガイドラインのアンケート調査結果 (和歌山大学 藤井隆夫 教授)、5) パネルディスカッション (腎臓学会 杏林大学 要伸也 教授、皮膚科学会 聖マリアンナ医科大学 川上民裕 准教授、耳鼻科学会 旭川医科大学 原渕保明 教授) の各セッションを設定し、活発な討議が行われた。その結果は Medical Tribune にも取り上げられたが (図 E) アンケート調査と同様に専門領域によって免疫抑制薬の使用法に差異のあることが明らかになった。次年度も 4 月 20-22 日に福岡国際会議場にて開催される第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会にて合同シンポジウムが開催され、新たに策定された GL について討議することが予定されている。

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。現在図 F に示すごとく、ウェブ版血管炎病理アトラスが新たに立ち上げられ、一般医および研修医などの血管炎病理の理解や教育、さらに臨床現場における病理診断の一助となることが期待されている。

各疾患についての医家向けおよび患者向けのページの原稿が作成され、近々ウェブ上に掲載される予定であるが、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が期待されている。

D. 健康危険情報
なし

E. 研究発表

論文発表
なし

学会発表

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、平成28年4月21-23日、パシフィコ横浜

F. 知的財産権の出現・登録状況
なし

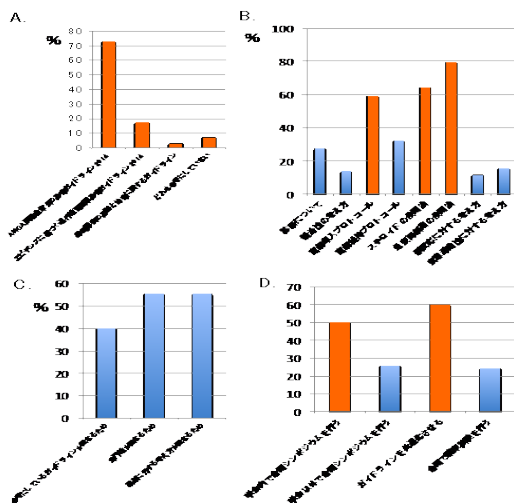


図8. 診療ガイドラインに関するアンケート結果

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がある医師で、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。

図 E



図 F



