

別添 4

### Ⅲ. 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  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
難治性血管炎に関する調査研究班  
分担研究報告書

**大型血管炎臨床分科会報告**

分科会長：

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

研究分担者：

赤澤 宏 東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 講師  
石井 智徳 東北大学病院 臨床研究推進センター 臨床研究実施部門 特任教授  
磯部 光章 榊原記念病院／東京医科歯科大学 循環制御内科学 院長/特命教授  
内田 治仁 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 CKD・CVD 地域連携包括医療学講座 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  
新納 宏昭 九州大学大学院医学研究院医学教育学 教授  
杉原 毅彦 東京都健康長寿医療センター・膠原病・リウマチ科 部長  
種本 和雄 川崎医科大学心臓血管外科 教授  
長谷川 均 愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学 准教授  
前嶋 康浩 東京医科歯科大学医学部附属病院循環器内科学 講師  
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 助教

研究協力者：

伊藤 秀一 横浜市立大学発生成育小児医療学教室 教授  
小西 正則 東京医科歯科大学大学院 循環制御内科学 助教  
小室 一成 東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授  
重松 邦広 国際医療福祉大学三田病院血管外科 教授  
中野 直子 愛媛大学医学部小児科学 助教  
宮田 哲郎 山王病院・山王メディカルセンター 血管病センター 血管病センター長  
宮前 多佳子 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  
森 啓悦 国立循環器病研究センター 研究所 血管生理学部 流動研究員  
渡部 芳子 川崎医科大学生理学1 特任講師

研究要旨 臨床疫学研究を実施することで大型血管炎に関するエビデンスを集積して、診断・治療のガイドラインの作成・改良を進める。本研究活動によって医療者や患者に対して大型血管炎に関連する情報を発信することで、社会への疾患の啓発と普及を進める。

A. zzzz 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、診断や治療法は未だ十分に確立されているとは言えない。一般診療医が正確にこれらの疾患の鑑別診断をして安全性・有効性の高い治療を選択できる様にするためには、最新の情報に基づく診療ガイドライン (CPG) が必要である。2015~2016 年度合同研究班で CPG を 9 年ぶりの改訂を進めてが、本年度は CPG 改訂を継続して進めるとともに、平成 27 年度より実施中の疫学調査 (大型血管炎の後向き、前向き登録研究) を継続して遂行して、我が国の大型血管炎に対する診療・治療の実態を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法：

前向き研究、後向き研究共に 36 施設で倫理委員会承認を得て、実施中である。現在までに、前向き 110 症例、後向き 311 症例が登録されている。前向き研究では GCA は 71 例 (内 2 例死亡)、TAK は 39 例 (内 1 例脱落)、後向き研究では GCA は 145 例、TAK は 166 例である。

後向き研究では、2007 年 4 月 1 日から 2014 年 3 月 31 日に主治医の判断により TAK あるいは GCA と診断されて、新たにステロイド療法が開始された患者、およびに再発例に対して PSL 0.5mg/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し、臨床症状、画像所見、治療内容、合併症、転帰に関する解析を行った。

前向き研究では、患者を登録後 3 年間にわたり調査するが、その間に血清・血漿のサンプルを収集して東京医科歯科大学に集積する。

血管炎症候群の診療ガイドライン改訂においては、2017 年 4~6 月にテキスト量を 3 分の 1 にしたダイジェスト版を作成、7~8 月

にその内容を修正、9 月に字体・様式・略語を統一した。2017 年改定版について、9~11 月に外部評価者によるチェックを行い、11~12 月に各学会の承認を得る作業を行った。2018 年 1 月 10 日に日本循環器学会に提出、ライフサイエンス出版(株)に依頼してゲラ作成・校正作業を行い、2018 年 3 月 22 日に完成した。2018 年 3 月 23 日に Web 配信を開始して (<http://www.j-circ.or.jp/guideline/index.htm>)、同日に日本循環器学会でガイドラインに関する最初の講演 (磯部) とプレスリリースを行った。

C. 研究結果

後向き研究では 145 名の GCA と 166 名の TAK が登録された。GCA144 名中、75 名が画像所見で大動脈病変を認め、大動脈病変合併 GCA の約半数が頭蓋動脈の病変あるいは筋骨格症状を認めた。大動脈病変の画像所見は大動脈壁の炎症所見が主体で、動脈狭窄や動脈瘤の頻度は少なかった。大動脈病変のある GCA は大動脈病変のない GCA と比較して、免疫抑制薬が多く使用され、初回再発率には差が見られないが、低用量のコルチコステロイドでの寛解を達成しにくいことが示唆された。TAK166 例中、135 例が初発症例、31 例が再発症例であった。診断時 40 歳未満の症例と 40 歳以上の症例で 3 年生存率には差はなく寛解後再発率にも差は見られなかった。

血管炎症候群の診療ガイドラインの改訂は 2018 年 3 月に完成の運びとなった。また、2017 年 8 月 25 日に抗 IL-6 受容体抗体 tocilizumab (TCZ) が TAK と GCA に薬事承認されたこと、そして 2018 年 4 月 1 日付で FDG-PET 検査が大型血管炎と診断のついた患者での疾患活動性、病変の範囲の診断に用いることが承認予定となったことを受けて、診療ガイドライン改訂版にもこれらの内容を盛り込んだ。

診療ガイドラインの改定にあわせて、TAK 診断基準の改定が必要と判断されたため、厚生労働省と相談の上で診断基準の改訂を行った。

横断協力分科会と協力して、社会への情報発信をはかるため、血管炎に関する市民公開講座を 2018 年 1 月 14 日に大阪で開催した。また、第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会にてリウマチ学会と調査班の合同で「血管炎治療のガイドラインを考える」シンポジウム（2017 年 4 月 20 日）を開催して、第 82 回日本循環器学会で会長特別企画「新しい時代を迎える大型血管炎の診断・治療の最前線」（2018 年 3 月 25 日：大阪）を開催した。

#### （倫理面への配慮）

疫学調査研究では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、文書と口頭で説明を行って、研究協力に関して同意書を文書で取得する。また、後ろ向き研究に関しては、外来に研究に関するポスター掲示、または診療科の WEB に情報を掲示して、研究対象患者に研究実施を通知する。

#### D. 考察：

後ろ向き研究では、本邦の GCA では大動脈病変の頻度が多く、大動脈病変が治療成績と関連する可能性が示唆された。また、今後は小児期発症の高安動脈炎における病態・予後を成人期発症例と比較検討するため、対象症例の抽出を行って解析を進めるとともに、高安動脈炎患者での妊娠事例についても実態調査（妊娠に向けた内科的・外科的対応の実際、妊娠経過中の疾患活動性、胎児・新生児を含む周産期状況）を進めて、小児・妊婦関連のエビデンス集積も進めて行く必要がある。

診療ガイドライン改訂においては、診断基準はコホートによる検証が不十分であり、2006-2007 年度版の骨子を変えず医学の進歩

を踏まえて検査法などの改訂にとどまった。GCA に対する TCZ は有効性を示した 2 つの RCT が存在し治療推奨レベル A に相当したが、TAK に対する TCZ は 1 つの RCT のみで初期エンドポイントを満たさなかったことからレベル B とせざるをえず、治療フローチャートにおける各薬剤の位置づけは、MTX 等の免疫抑制薬と同列として記載をした。今後、TCZ の TAK、GCA に投与された症例のエビデンスを集積して、ガイドラインを改良する必要がある。また、TCZ 治療に経験の少ない循環器内科医、一般内科医に対しての啓発・普及を目的とした大型血管炎に対する TCZ 治療ガイドラインを作成する必要がある。

#### E. 結論

前向き研究では継続して症例登録と解析を進め、後ろ向き研究ではデータ解析から論文文化を進めて、情報発信を進めて行く予定である。後ろ向き研究では、本邦の GCA の臨床像の実態とステロイドによる治療の実態が明らかになった。今後は GCA コホートで有害事象や後遺症の評価を行い、TAK についても本邦における治療の実態を明らかにするとともに、TAK と GCA の臨床像の比較検討も行って、TAK と GCA の診療ガイドラインの改訂に有用なエビデンスの創製と重症度分類の見直しを検討して行く。

診療ガイドラインの改訂は 2018 年 3 月に完成の運びとなった。また、2017 年 8 月に高安動脈炎と巨細胞性動脈炎に対して薬事承認された TCZ 治療に関するステートメントを、今後分科会で作製して、関連学会からの承認を得て普及をはかって行く。

#### F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nakaoka Y. Response to: 'Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis' by Lee and Song. *Ann Rheum Dis.* 2018 Feb 10. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212871.
2. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, Nomura A, Yoshida S, Nishimoto N. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis.* 2018 Mar; 77(3):348-354. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211878. Epub 2017 Nov 30.
3. 中岡良和. 高安動脈炎. 日本医師会雑誌. 生涯教育シリーズ(92) 脳血管障害診療のエッセンス. S146(1), S218-S220, 2017
4. 中岡良和. 大型血管炎の治療ガイドライン. 炎症と免疫. 26(1), 25-32, 2018
5. Ikeda T, Fujii H, Nose M, Kamogawa Y, Shirai T, Shirota Y, Ishii T, Harigae H. Bortezomib treatment induces a higher mortality rate in lupus model mice with a higher disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2017 Aug11; 19(1):187. doi:10.1186/s13075-017-1397-7.
6. Ogata A, Tanaka Y, Ishii T, Kaneko M, Miwa H, Ohsawa S; SHINOBI study group. A randomized, double-blind, parallel-group, phase III study of shortening the dosing interval of subcutaneous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to subcutaneous tocilizumab every other week: Results of the 12-week double-blind period. *Mod Rheumatol.* 2018 Jan;28(1):76-84.
7. 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* 69:774-778, 2017
8. 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* 70:278-285, 2017
9. 磯部光章: 心臓と血管の慢性炎症(生活習慣病) 9 大型血管炎-巨細胞性動脈炎と高安動脈炎- 別冊 BIO Clinica 慢性炎症と疾患 p54-58, 2018
10. 磯部光章: 大型血管炎-高安動脈炎と巨細胞性動脈炎- 診断と治療 Vol. 106-No. 2 特集 血管の炎症を俯瞰する p 169-175, 2018
11. Okazaki T, Shinagawa S, Mikage H. Vasculitic syndrome - diagnosis and therapy - *J Gen Fam Med.* 2017 18: 72-78.
12. Shinagawa S, Okazaki T, Ikeda M, Yudoh K, Kisanuki Y, Yaz, Yanagisawa M, Kawahata K, Ozaki S. T cells upon activation promote endothelin 1 production in monocytes via IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ . *Scientific Reports* 2017 7: 14500.
13. 杉原毅彦. 巨細胞性動脈炎 医学のあゆみ 263 巻6号 P.491-494, 2017
14. Hara A, Wada T, Sada KE, Amano K, Dobashi H, Harigai M, Takasaki Y, Yamada H, Hasegawa H, Hayashi T, Fujimoto S, Muso E, Kawakami T, Homma S, Yoshida M, Hirahashi J, Ogawa N, Ito S, Makino H, Arimura Y; Research Committee on Intractable Vasculitides and the Strategic Study Group to Establish the Evidence for Intractable Vasculitis Guideline . Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Japan: A nationwide, prospective cohort study. *J Rheumatol.* 2018 Feb 1. pii: jrheum.170508. doi: 10.3899/jrheum.170508. [Epub ahead of print]
15. Ishizaki J, Takemori A, Suemori K, Matsumoto T, Akita Y, Sada KE, Yuzawa Y, Amano K, Takasaki Y, Harigai M, Arimura Y, Makino H, Yasukawa M, Takemori N, Hasegawa H; Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and the Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of

- Health, Labour and Welfare of Japan. Targeted proteomics reveals promising biomarkers of disease activity and organ involvement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2017 Sep 29;19(1):218. doi: 10.1186/s13075-017-1429-3.
16. Nakajima T, Yoshifuji H, Shimizu M, Kitagori K, Murakami K, Nakashima R, Imura Y, Tanaka M, Ohmura K, Matsuda F, Terao C, Mimori T. A novel susceptibility locus in the IL12B region is associated with the pathophysiology of Takayasu arteritis through IL-12p40 and IL-12p70 production. *Arthritis Res Ther.* 2017 Sep 6;19(1):197. doi: 10.1186/s13075-017-1408-8.
  17. Nakayama Y, Yoshifuji H, Mori M, Kuramoto N, Murakami K, Nakashima R, Imura I, Ohmura K, Handa T, Miyagawa-Hayashino A, Yokoi H, Mimori T. A concomitant case of pathologically proven IgG4-related disease and ANCA-associated vasculitis: case report. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2017 Dec 8;2(1):84-91. doi: 10.1080/24725625.2017.1408551.
  18. 吉藤 元. 高安動脈炎の遺伝学的要因. *リウマチ科* 58(4):405-11, 2017
  19. Miyamae T, Takei S, Itoh Y, Yamanaka H. Survey of attitudes of non-pediatric rheumatologists among councilors of the Japan College of Rheumatology regarding transitional care. *Mod Rheumatol.* 2017 Nov;27(6):1047-1050. doi: 10.1080/14397595.2017.1285846. Epub 2017 Mar 23.
  20. Nakano N, Mori M, Umebayashi H, Iwata N, Kobayashi N, Masunaga K, Imagawa T, Murata T, Kinjo N, Nagai K, Miyoshi M, Takei S, Yokota S, Ishii E. Characteristics and outcome of intractable vasculitis syndrome in children: Nationwide survey in Japan. *Mod Rheumatol.* 2017 Dec 8:1-6, doi: 10.1080/14397595.2017.1404700
2. 学会発表
  1. 中岡良和. ステロイド治療抵抗性大型血管炎の治療. シンポジウム6「膠原病の難治性病変」第32回日本臨床リウマチ学会, 神戸ポートピアホテル (神戸), 2017年12月3日
  2. 中岡良和. 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の病態と治療. 第22回日本血管病理研究会, 東邦大学医療センター大橋病院教育棟 (東京), 2017年11月11日
  21. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, Nishimoto N. Long-Term Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Refractory Takayasu Arteritis Treated Continuously Over 52 Weeks: Results from Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial and Open-Label Extension in Japan. American College of Rheumatology 2017 (ACR2017), San Diego. Nov 5<sup>th</sup>, 2017
  3. 中岡良和. 大型血管炎の診療ガイドライン, 特別企画シンポジウム「血管炎治療のガイドラインを考える」. 第61回日本リウマチ学会総会学術集会, 福岡, 2017年4月20日
  4. 磯部光章: 北海道血管炎セミナー講演「高安動脈炎の診断と治療」2017年11月29日
  5. 新納宏昭 大型血管炎の病態とサイトカインの役割 第45回日本臨床免疫学会総会 2017年9月28日 京王プラザホテル
  22. Sugihara T, Hasegawa H, Uchida H, Yoshifuji H, Nakaoka Y, Watanabe Y, Amiya E, Konishi M, Arimura Y, Isobe M, and for the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED). Characteristics and Treatment Outcomes of Giant Cell Arteritis with Large-Vessel Lesions in a Nationwide, Retrospective Cohort Study in Japan American College of Rheumatology 2017 (ACR2017), San Diego. Nov 5<sup>th</sup>, 2017
  23. Watanabe T, Tanemoto K. Demand for surgical treatment in Japanese patients with Takayasu arteritis. The 18th Congress of Asian Society for Vascular Surgery and the 12th Asian Venous Forum (ASVS 2017), Malaysia. Oct 26<sup>th</sup>, 2017
  24. Ishizaki J, Takemori A, Suemori K, Matsumoto

- T, Akita Y, Yasukawa M, Takemori N, Hasegawa H and for the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED). Identification of circulating biomarkers of disease activity and organ involvement in ANCA-associated vasculitis by targeted proteomics. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting. San Diego, USA. 2017. 11. 6.
6. 吉藤 元. シンポジウム 11 高安動脈炎の遺伝的要因と治療応用. 日本リウマチ学会 (博多), 2017年4月21日
  25. Nakajima T, Yoshifuji H, Terao C, Murakami K, Nakashima R, Imura Y, Ohmura K, Mimori T. The SNP rs6871626 Located in IL12B Region may Influence on Vascular Lesions of Takayasu Arteritis. 欧州リウマチ学会(マドリッド), 2017年6月16日
  26. Gon Y, Yoshifuji H, Nakajima T, Murakami K, Nakashima R, Ohmura K, Terao C, Mimori T. Efficacy of Biologics in Patients with Refractory Takayasu Arteritis and Analysis of Their Genetic Backgrounds. 欧州リウマチ学会(マドリッド), 2017年6月16日
  7. 吉藤 元. 特別講演 1 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の Update. 日本リウマチ学会近畿支部学術集会 (大阪), 2017年9月2日
  8. 西村謙一, 大原亜沙実, 野澤智, 原良紀, 伊藤秀一. 難治性 IgA 血管炎に対する免疫グロブリン療法の有効性と安全性の検討 第 120 回日本小児科学会学術集会、2017年4月、東京
  9. 西村謙一, 大原亜沙実, 服部成良, 野澤智, 原良紀, 伊藤秀一. 当科における小児期発症高安動脈炎 17 例の臨床的解析 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、2017年10月、京都
  10. 伊奈真一郎, 西村謙一, 清水博之, 大原亜沙実, 原良紀, 野澤智, 伊藤秀一. インフリキシマブを単回投与した川崎病患者におけるツベルクリン反応の意義 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、2017年10月、京都
  11. 西村謙一, 大原亜沙実, 服部成良, 野澤智, 原良紀, 鉾碯竜範, 伊藤秀一. 川崎病と診断された全身型若年性特発性関節炎患者の特徴と群馬スコア 第 37 回日本川崎病学会・学術集会、2017年10月、東京
3. 診療ガイドライン作成
- 血管炎症候群の診療ガイドライン (2017年改訂版): 磯部光章 (班長), 小室一成, 杉原毅彦, 種本和雄, 中岡良和, 長谷川均, 吉藤元, 内田治仁, 宮田哲郎, 渡部芳子  
2018年3月23日、Web 配信開始。
- H. 知的財産権の出願・登録  
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  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
難治性血管炎に関する調査研究班  
分担研究報告書

**中・小型血管炎に関する調査研究**

分科会長：

要 伸也 杏林大学医学部第一内科(腎臓・リウマチ膠原病内科) 教授

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  
高橋 啓 東邦大学医学部病院病理学講座 教授  
田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科 教授  
土橋 浩章 香川大学医学部附属病院膠原病・リウマチ内科 准教授  
長坂 憲治 東京医科歯科大学大学院膠原病・リウマチ内科 非常勤講師  
青梅市立総合病院リウマチ膠原病科 部長  
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  
南木 敏宏 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 教授  
原渕 保明 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室 教授  
本間 栄 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 教授  
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 教授

研究協力者：

渥美 達也 北海道大学大学院医学研究院 免疫・代謝内科学教室 教授  
鮎沢 衛 日本大学小児科 准教授  
池谷 紀子 杏林大学第一内科(腎臓・リウマチ膠原病内科) 助教  
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 部長  
伊藤 秀一 横浜市立大学発生成育小児医療学教室 教授  
井上 永介 聖マリアンナ医科大学医学教育文化部門(医学情報学) 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  
奥 健志 北海道大学大学院 内科Ⅱ 助教  
加藤 将 北海道大学病院内科Ⅱ 助教

金子 修三 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 講師  
唐澤 一徳 東京女子医科大学第四内科（腎臓内科） 助教  
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 教授  
川嶋 聡子 杏林大学医学部第一内科（腎臓・リウマチ膠原病内科） 任期制助教  
神田 祥一郎 東京大学小児科 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 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 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  
小寺 雅也 独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院  
JCHO（ジェイコー）中京病院 皮膚科部長 膠原病リウマチセンター長  
小林 徹 国立成育医療研究センター臨床研究開発センター 室長  
小林 正樹 東京女子医科大学病院 神経内科 助教  
小川 法良 浜松医科大学第三内科 講師  
小松田 敦 秋田大学医学部血液・腎臓・リウマチ内科 准教授  
鈴木 啓之 和歌山県立医科大学小児科 教授  
鈴木 美紀 東京女子医科大学病院 神経内科 准講師  
田中 良哉 産業医科大学医学部第1内科学講座 教授  
関谷 潔史 国立病院機構相模原病院 アレルギー科 医長  
中野 直子 愛媛大学医学部小児科学 助教  
中屋 来哉 岩手県立中央病院腎センター腎臓リウマチ科 副腎センター長  
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  
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  
萩野 昇 帝京大学ちば総合医療センター 第三内科学講座（血液・リウマチ） 講師  
服部 元史 東京女子医科大学医学部腎臓小児科 教授  
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 環境生態医学・公衆衛生学 准教授  
坂東 政司 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 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  
堀場 恵 東京女子医科大学病院 神経内科 非常勤講師  
本間 則行 新潟県立新発田病院内科 副院長  
三浦 健一郎 東京女子医科大学医学部腎臓小児科 講師  
宮前 多佳子 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  
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 研究員  
村川 洋子 島根大学医学部内科学講座・内科学第三 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・小型血管炎に属する指定難病のうち、顕微鏡的多発血管炎(MPA)、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(PAN)、結節性多発動脈炎(PAN)のほか、悪性関節リウマチ(MRA)、抗リン脂質抗体症候群(APS)のうち、後者4疾患につき診療ガイド(治療の手引き)の作成作業が進行している。さらに、各疾患について指定難病の重症度分類、診断基準の見直し作業を行っている。

#### 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)に属する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のほか、結節性多発動脈炎(PAN)、IgA血管炎、抗糸球体基底膜抗体病(抗GBM病)、クリオグロブリン血症性血管炎、低補体血症性蕁麻疹様血管炎(抗C1q血管炎)が含まれる。また、関節リウマチや他の膠原病に合併する血管炎も、しばしば中・小型血管を障害する。このうち、AAVの各疾患、PAN、IgA血管炎、抗GBM病の一部(腎炎)、悪性関節リウマチ(MRA)が指定難病に認定されている。本研究の目的は、これらの対象疾患、および小児に見られる川崎病について、厚労省診断基準、重症度分類、診療ガイドライン(clinical practice guideline, CPG)等の作成・モニタリングと評価・改訂・普及に資する研究を主体的に実施し、関連学会等の承認を得ることである。小児血管炎については、その実態について十分な理解が得られていないため、小児科領域における難治性血管炎研究を横断的に推し進め成人例と比較検討することにより小児難治性血管炎の特徴を明らかにし、小児血管炎に対する理解の普及・啓発をはかること、診断・診療ガイドラインに反映させることを目指す。

#### B. 研究方法

1) AAV診療ガイドラインの評価: GRADE法に準拠したANCA関連血管炎診療ガイドライン2017が上梓された。今後は、横断協分科会と協力し、本ガイドラインの普及と関連学会での承認、このガイドラインの評価と効果検証に向けての作業を開始し、その結果を、啓発

方法の改善や将来の改訂につなげる。

- 2) AAV以外のガイドライン・診療指針の作成: 当分科会が担当する指定難病であるEGPA, PAN, MRAに加え、抗リン脂質抗体症候群(APS)についても本研究グループでCPGを作成する。川崎病については、既存の「診断の手引き」の改訂作業を日本川崎病学会と共同で進める。
- 3) 指定難病の重症度分類、診断基準の見直し: まず分科会内で作業部会(WG)を立ち上げ、班員および関連学会から意見を収集し、指定難病データベース(臨床個人調査票)等を分析して、問題点を整理する。関連学会と協力し改訂案を作成し、関連学会の承認を得て最終案とする
- 4) 臨床個人調査表の疫学研究: 初年度は、PANとMRAについて平成25年度、26年度の臨床個人調査表データに基づいた疫学的解析を開始する。
- 5) 小児例について: 1)小児科医からなる小児高安動脈炎、結節性多発動脈炎、川崎病、ANCA関連血管炎に関する研究を大型血管炎臨床分科会および中・小型血管炎臨床分科会の中で実施する。2)成人における各種疾患との比較において、小児の難治性血管炎疾患の特徴を明らかにする。3)血管炎症候群治療の手引き(EGPA, PAN)作成に小児血管炎体制として参画する。4)横断協分科会の御協力のもと、本班ホームページから各種小児血管炎研究体制に関する情報を入手しやすくする。5)市民公開講座について横断協分科会に協力する。

(倫理面への配慮)

今年度は人を対象とする医学系研究に関する倫理

指針に該当する研究は実施していない。

C. 研究結果

1) **AAV診療ガイドラインの評価:** 日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本呼吸器学会、日本アレルギー学会、日本小児リウマチ学会、日本小児腎臓学会、日本神経学会、日本皮膚科学会、日本脈管学会にガイドラインの承認を依頼した。日本リウマチ学会、日本脈管学会、日本腎臓学会から年度内に承認が得られた。

2) **4疾患の診療指針の作成:**

統括委員会（針谷、要、天野、田村、高橋、長坂）において、EGPA, PAN, MRA, APS 各疾患の診療指針作成WGの責任者と作成メンバーを決定後（EGPAとPANについては小児科からも参加）、治療のアルゴリズム、重症臨床課題、およびアウトカムを含む共通の企画書（SCOPE）を作成した。

	EGPA	PAN	MRA	APS
責任者	天野リウ	要腎	田村リウ	渥美リウ
メンバー	佐田腎リ	小寺皮膚	土橋リウ	加藤リウ
	関谷呼吸	中野小児	林リウ	難波リウ
	駒形リウ	伊藤聡リウ	川上皮膚	勝又リウ
	堀場神経	南木リウ	坂東呼吸*	村川リウ
	神田(祥)小児	萩野リウ	小林神経	奥リウ
		池谷リウ		
	鈴木美神経			

これらの重症臨床課題、およびアウトカムに基づいて各WGごとにCQの作成、選定がほぼ完了し、文献検索/システマティックレビューが進行中である。

① 診断法を含む解説は「ANCA関連血管炎の診療ガイドライン2017」および血管炎症候群の診療ガイドライン（日本循環器学会）に記載されていることから、治療に絞った内容とする。一方、対象とする疾患はいずれも治療エ

ビデンスが少なく、GRADEあるいは

Minds2014に準拠することは困難である。従って、診療ガイドラインとは名称を区別し、「治療の手引き」とすることとなった。

- ② 「重要臨床課題の提示→CQ→システマティックレビュー→益と害のバランスを勘案して推奨を作成」に従い作業を進める。
- ③ GRADEおよびMinds2014のような作成法に可能な限り準拠し、それが難しい場合は、その理由と、本作業で採用した方法を明記し、透明性を確保することとした。
- ④ 人的資源が限られており、企画・システマティックレビュー・診療ガイドラインパネル（推奨作成グループ）の独立は難しいため、役割を兼務することとした。
- ⑤ 関連学会に作成メンバーを承認いただき、作成当初からの協力体制を構築した

3) 指定難病の重症度分類、診断基準の見直し：見直し作業の手がかりにするため、まず班員に対して重症度分類に関するアンケート調査を行い、多数の意見を頂戴した。

4) 臨床個人調査表の疫学研究：PANとMRAの解析担当を決定し（PAN：南木、MRA：田村）、解析計画を立案中である。

5) 小児例について：

① 2017年10月21日に第38回日本アフェレシス学会学術大会において、シンポジウム「小児領域におけるアフェレシス療法のエビデンス」の中で発表した。小児本疾患におけるアフェレシス療法のエビデンスに関する文献的レビューを行い小児ANCA関連血管炎の特徴を検索し、成人例においてはRCT、メタアナリシスが存在しているが、小児例は稀であり、現時点でRCTは存在しないことが判明した。

② 血管炎症候群治療の手引き作成にあたり

EGPA および PAN のワーキンググループに参加した。EGPA ワーキンググループでは臨床個人調査票/重症度分類の見直しを行った。

③ MPA/GPA ワーキンググループに参画し、臨床個人調査票/重症度分類の見直しを行った。小児患者にも適応できるよう文言・基準を修正した。

④ 小児結節性多発動脈炎(PAN)に関して：  
小児 PAN 症例における DADA2 (Adenosine deaminase 2 欠損症)の検索を行った。すなわち、DADA2 症例が小児 PN 症例集団に埋没している可能性があることから小児 PN 症例の ADA2 遺伝子検査、酵素活性を測定する。DADA2 と判明した症例についてはその臨床的特徴について検討する。ADA2 遺伝子検査は PIDJ (Primary Immunodeficiency Database in Japan)、ADA2 酵素活性は北海道薬科大学にて測定予定である。国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の研究として承認され、今後展開を進める予定である。

⑤ 川崎病に関して：

1) 診断の手引きの改訂を行った。すなわち、2017年5月に運営委員59名にWebアンケートを行い、回答を求めた。回答は47名(79.6%：基礎医学5名10.6%を含む)。再改訂が必要と考える委員は76.6%。改訂が必要と考える部分は、参考条項、診断方法がともに51%、備考などの記載38%、主要症状35%であった。川崎病と診断できず冠動脈瘤を合併した例は39委員で120例、発熱がなのまま冠動脈瘤を合併した例は38委員で47例経験があると回答された。委員の経験で不全型の比率は平均11%。その他、合併疾患、参考条項で重視する所見、冠動脈拡大の診断方法を調査した。5人に1人が不全型という現状と運営委員の意見から、診断の手引き改訂を進めるべきと考えられた。改訂作業を実施するにあたり、その方針を関連学会に周知する必要がある。

⑥ 小児 PAN 症例における DADA2 (Adenosine deaminase 2 欠損症)を調査するための ADA2 遺伝子検査、酵素活性測定体制作りを行った。

#### D. 考察

新体制となり、本分科会においても、研究班全体の長であるオールジャパン体制、研究継続性ととともに、小児例を含めた研究体制の構築が図られている。発刊されたAAV診療ガイドライン2017の関連学会からの承認、モニタリング・評価と改訂、診断基準・重症度分類の見直しに向けた検討を行う体制が整い、今後は研究期間中に、具体的な工程表に基づいた着実な実施が求められる。4疾患の診療指針を来年度内に作成できるよう作業を進めてゆく。また、来年度に向けて診断基準・重症度分類の見直しを進める必要がある。大幅な改訂には、意見の集約と既存のデータベースに基づいた科学的な検証が必要である。

#### E. 結論

研究成果を通じて、CPGの普及・評価・適正化、血管炎および上記CPGに関する国民・自治体・患者会等への情報提供、血管炎CPGおよび重症度分類の関連学会での検討と承認が実現し、指定難病4疾患(EGPA, PAN, MRA, APS)の治療の手引き作成と重症度分類の見直しにより、これらの希少疾患の診療水準が向上することが期待できる。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

針谷先生 御侍史

小児からは詳細な業績をいただき、今回追加いたしました。成人については、各研究者に業績の提出を求めませんでした。来年度の計画申請書から該当部分を抽出し、追記させていただきますので、計画書をお送りいただければ幸いです。

1. 論文発表

- 1) ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017, (厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業)
- 2) エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群 (RPGM) 診療ガイドライン 2017. 東京医学社, 2017 年 6 月 15 日発行 (厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 難治性腎疾患に関する調査研究班)
- 3) 田村直人: 全身疾患合併血管炎 悪性関節リウマチ. 臨床脈管学. 日本脈管学会編, 日本医学出版, 東京, 338-339, 2017
- 4) 要 伸也: 顕微鏡的多発血管炎. 臨床脈管学. 日本脈管学会編, 日本医学出版, 東京, 322-324, 2017
- 5) 土橋浩章: 多発血管炎性肉芽腫症. 臨床脈管学. 日本脈管学会編, 日本医学出版, 東京, 325-327, 2017
- 6) 天野宏一: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症. 臨床脈管学. 日本脈管学会編, 日本医学出版, 東京, 328-330, 2017
- 7) 針谷正祥: 結節性多発動脈炎. 臨床脈管学. 日本脈管学会編, 日本医学出版, 東京, 318-319, 2017
- 8) Kwon YC, Kim JJ, Yun SW, Yu JJ, Yoon KL, Lee KY, Kil HR, Kim GB, Han MK, Song MS, Lee HD, Ha KS, Sohn S, Ebata R, Hamada H, Suzuki H, Ito K, Onouchi Y, Hong YM, Jang GY, Lee JK; Korean Kawasaki Disease Genetics Consortium. : Male-specific association of the FCGR2A His167Arg polymorphism with Kawasaki disease. PLoS One. 2017 Sep 8;12(9): e0184248. doi: 10.1371/journal.pone.0184248. eCollection 2017.
- 9) Fukazawa R, Kobayashi T, Mikami M, Saji T, Hamaoka K, Kato H, Suzuki H, Tsuda E, Ayusawa M, Miura M, Ebata R, Kobayashi T, Yashiro M, Ogawa S. : Nationwide Survey of Patients With Giant Coronary Aneurysm Secondary to Kawasaki Disease 1999-2010 in Japan. Circ J. 2017 Dec 25;82(1):239-246. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0433.
- 10) M, Ayusawa M, Watanabe H, Komori A, Abe Y, Nakamura T, Kamiyama H, Takahashi S. : Cardiac function by Three Dimensional Speckle Tracking Imaging and Cytokines in Kawasaki Disease. Pediatr Int. 2018 Jan 19. doi: 10.1111/ped.13521.
- 11) Kamiyama H, Ayusawa M, Ogawa S, Saji T, Hamaoka K. : Transition in Patients With Coronary Artery Lesions After Kawasaki Disease. Pediatr Int. 2017 Dec 31. doi: 10.1111/ped.13500. [Epub ahead of print]
- 12) Komori A, Ayusawa M, Kato M, Nakamura T, Takahashi S. : Congenital complete atrioventricular block with pulmonary hypertension. Pediatr Int. 2017 Oct;59(10):1095-1096. doi: 10.1111/ped.13347.
- 13) Chida A, Inai K, Sato H, Shimada E, Nishizawa T, Shimada M, Furutani M, Furutani Y, Kawamura Y, Sugimoto M, Ishihara J, Fujiwara M, Soga T, Kawana M, Fuji S, Tateno S, Kuraishi K, Kogaki S, Nishimura M, Ayusawa M, Ichida F, Yamazawa H, Matsuoka R, Nonoyama S, Nakanishi T. : Prognostic predictive value of gene mutations in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. Heart Vessels. 2017 Jun;32(6):700-707. doi: 10.1007/s00380-016-0920-0. Epub 2016 Nov 24.
- 14) Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, Ayusawa M, Fukazawa R, Fukushima N, Fuse S, Hamaoka K, Hirono K, Kato T, Mitani Y, Sato S, MD, Shimoyama S, Shiono J, Suda K, Suzuki H, Maeda J, Waki K, and the Z-score Project 2nd Stage (ZSP2) Study Group, Japanese Society of Kawasaki Disease. Association of severity of coronary artery aneurysms in 1006 patients with Kawasaki disease and risk of later coronary events. JAMA Prdiatr. 2017 in press.
- 15) Masuda H, Kobayashi T (Co-1st author), Hachiya A, Nakashima Y, Shimizu H, Nozawa T, Ogihara Y, Ito S, Takatsuki S, Katsumata N, Suzuki Y, Takenaka S, Hirono K, Kobayashi T, Suzuki H, Suganuma E, Takahashi K, Saji T, Committee of Survey on Infliximab use for Kawasaki disease. Infliximab for the treatment of

refractory Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. *J Pediatr* 2017 in press

- 16) Yoshida M, Oana S, Masuda H, Ishiguro A, Kato H, Ito S, Kobayashi T, Abe J. Recurrence of Fever After Initial Intravenous Immunoglobulin Treatment in Children With Kawasaki Disease. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017 Feb 1;9922817694459. doi: 10.1177/0009922817694459. [Epub ahead of print]
- 17) Ide K, Uematsu S, Tetsuhara K, Yoshimura S, Kato T, Kobayashi T. External validation of the PECARN Head Trauma Prediction Rules in Japan. *Acad Emerg Med*. 2017;24:308-14.
- 18) McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger A, Gewitz M, Baker AL, Jackson MA, Takahashi M, Shah, PB, Kobayashi T, Wu MH, Saji B, Pahl E. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e927-e999.
- 19) Fukuda S, Ito S, Fujiwara M, Abe J, Hanaoka N, Fujimoto T, Katsumori H. Simultaneous development of Kawasaki disease following acute human adenovirus infection in monozygotic twins: A case report. *Pediatr Rheumatol Online J*. 16;15(1):39, 2017
- 20) Nozawa T, Imagawa T, Ito S. Coronary-Artery Aneurysm in Tocilizumab-Treated Children with Kawasaki's Disease. *N Engl J Med*. 377:1894-1896, 2017.
- 21) Nakano N, Mori M, Umebayashi H, Iwata N, Kobayashi N, Masunaga K, Imagawa T, Murata T, Kinjo N, Nagai K, Miyoshi M, Takei S, Yokota S, Ishii E. Characteristics and outcome of intractable vasculitis syndrome in children; Nationwide survey in Japan. *Mod Rheumatol*. 2017 Dec 8:1-6, doi: 10.1080/14397595.2017.1404700
- 22) Nakaoka H, Hirono K, Yamamoto S, Takasaki I, Takahashi K, Kinoshita K, Takasaki A, Nishida N, Okabe M, Ce W, Miyao N, Saito

K, Ibuki K, Ozawa S, Adathi Y, Ichida F. MicroRNA-145-5p and microRNA-320a encapsulated in endothelial microparticles contribute to the progression of vasculitis in acute Kawasaki Disease. *Scientific Reports*8(1):1016-1016 (2018. 1)

- 23) Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Histopathological aspects of cardiovascular lesions in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 21(1):31-35. (2018. 1)
- 24) 川崎病の最近の動向—川崎病全国調査成績を中心に—. 高橋 啓. *皮膚病診療* 39(5):464-469 (2017. 5)

## 2. 学会発表

- 1) 中岡良和、針谷正祥、長坂憲治、原淵保明、川上民裕、坂野章吾、要 伸也：特別企画シンポジウム「日本リウマチ学会・難治性血管炎に関する調査研究班合同シンポジウム-血管炎治療のガイドラインを考える-」. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2017年4月21日, 福岡.
- 2) 神田祥一郎、三浦健一郎、服部元史：ANCA 関連血管炎、シンポジウム「小児領域におけるアフェレシス療法のエビデンス」. 第 38 回日本アフェレシス学会学術大会、2017年10月, 浦安.
- 3) 渡邊 拓史, 神山 浩, 唐澤 賢祐, 加藤 雅崇, 小森 暁子, 中村 隆広, 神保 詩乃, 鈴木 康之, 松本 直也, 鮎澤 衛, 高橋 昌里：川崎病冠動脈障害における心臓専用半導体ガンマカメラの有用性. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7 月、浜松市
- 4) 鮎澤 衛, 加藤 雅崇, 小森 暁子, 中村 隆広, 神保 詩乃, 飯田 亜希子, 阿部 百合子, 渡邊 拓史, 神山 浩：過去 30 年間の学校管理下における川崎病既往者の突然死. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7 月、浜松市
- 5) 神保 詩乃, 鮎澤 衛, 加藤 雅崇, 小森 暁子,

- 中村 隆広, 神山 浩 2, 高橋 昌里: 3D スペックルトラッキング法による正常小児の左房機能評価. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7 月、浜松市
- 6) 神山 浩, 鮎沢 衛, 渡邊 拓史, 飯田 亜希子, 加藤 雅崇, 小森 暁子, 阿部 百合子, 中村 隆広, 神保 詩乃, 唐澤 賢祐, 高橋 昌里: CT による心筋血流予備量比の川崎病冠動脈障害への応用について. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7 月、浜松市
- 7) 加藤 雅崇, 神山 浩, 唐澤 賢祐, 飯田 亜希子, 渡邊 拓史, 小森 暁子, 阿部 百合子, 中村 隆広, 神保 詩乃, 鮎沢 衛: 小児薬物負荷心筋血流イメージングにおけるアデノシン製剤の安全性. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7 月、浜松市
- 8) 中村 隆広, 飯田 亜希子, 加藤 雅崇, 渡邊 拓史, 小森 暁子, 阿部 百合子, 市川 理恵, 神保 詩乃, 松村 昌治, 神山 浩, 鮎沢 衛: 心移植待機の拘束型心筋症 2 例における内科治療の比較検討. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7 月、浜松市
- 9) 小栗 真人, 堀 香織, 中村 常之, 鮎沢 衛. 学校心臓一次検診における全例心エコー検査導入の有用性と実行可能性について. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7 月、浜松市
- 10) 鮎沢 衛, 飯田 亜希子, 加藤 雅崇, 小森 暁子, 中村 隆広, 神保 詩乃, 神山 浩, 高橋 昌里: ワークショップ「川崎病はなぜ増え続けているのか」. 臨床的考察. 第 37 回日本川崎病学会学術集会、2017 年 10 月. 東京
- 11) 小森 暁子, 能登 信孝, 渡邊 拓史, 加藤 雅崇, 中村 隆広, 神山 浩, 鮎沢 衛: 頸動脈エコーによる冠動脈リモデリング評価: 川崎病遠隔期例での検討. 第 37 回日本川崎病学会学術集会、2017 年 10 月. 東京
- 12) 加藤 雅崇, 神山 浩, 唐澤 賢祐, 飯田 亜希子, 渡邊 拓史, 小森 暁子, 阿部 百合子, 中村 隆広, 神保 詩乃, 鮎沢 衛, 高橋 昌里: 川崎病冠動脈障害を合併した小児への薬物負荷心筋血流イメージングにおけるアデノシン製剤の安全性. 第 37 回日本川崎病学会学術集会、2017 年 10 月. 東京
- 13) 神田祥一郎, 三浦健一郎, 服部元史: ANCA 関連血管炎、シンポジウム「小児領域におけるアフレスリス療法のエビデンス」. 第 38 回日本アフレスリス学会学術大会、2017 年 10 月. 浦安
- 14) 平野大志, 石川智朗, 稲葉彩, 佐藤舞, 飯島一誠, 伊藤秀一. 小児期発症 ANCA 関連血管炎の臨床的特徴と予後 全国調査の結果より 第 52 回日本小児腎臓病学会学術集会、2017 年 6 月、東
- 15) 伊藤秀一, 平野大志, 石川智朗, 佐藤舞, 稲葉彩, 飯島一誠. 小児期発症 ANCA 関連血管炎の臨床的特徴と予後の解析: 本邦全国調査報告 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、2017 年 10 月、京都
- 16) 西村謙一, 大原亜沙実, 野澤智, 原良紀, 伊藤秀一. 難治性 IgA 血管炎に対する免疫グロブリン療法の有効性と安全性の検討 第 120 回日本小児科学会学術集会、2017 年 4 月、東京
- 17) 西村謙一, 大原亜沙実, 服部成良, 野澤智, 原良紀, 伊藤秀一. 当科における小児期発症高安動脈炎 17 例の臨床的解析 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、2017 年 10 月、京都
- 18) 伊奈真一郎, 西村謙一, 清水博之, 大原亜沙実, 原良紀, 野澤智, 伊藤秀一. インフリキシマブを単回投与した川崎病患者におけるツベルクリン反応の意義 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、2017 年 10 月、京都
- 19) 西村謙一, 大原亜沙実, 服部成良, 野澤智, 原良紀, 鉾碯竜範, 伊藤秀一. 川崎病と診断された全身型若年性特発性関節炎患者の特徴と群馬スコア 第 37 回日本川崎病学会・学

- 術集会、2017年10月、東京
- 20) 鈴木孝典, 田野島玲大, 小林徹, 伊藤秀一, 石黒精. 川崎病に対する抗血小板薬の効果に関する系統的レビュー 第37回日本川崎病学会・学術集会、2017年10月、東京
- 21) 伊奈真一郎, 西村謙一, 清水博之, 大原亜沙実, 服部成良, 野澤智, 原良紀, 鉾碓竜範, 伊藤秀一.  $\gamma$ グロブリン療法不応川崎病患者におけるツベルクリン反応 第37回日本川崎病学会・学術集会、2017年10月、東京
- 22) 鉾碓竜範, 青木晴香, 正本雅斗, 中野裕介, 渡辺重朗, 大原亜沙実, 服部成良, 西村謙一, 原良紀, 伊藤秀一. Infliximab/血漿交換による段階的治療開始以降に巨大冠動脈瘤を残した症例を検証する 第37回日本川崎病学会・学術集会、2017年10月、東京
- 23) 加藤善平, 小野山さかの, 古野憲司, 山口亮介, 松岡良平, 水野由美, 緒方啓人, 西村謙一, 伊藤秀一, 原寿郎. 川崎病不全型の経過中にMRSA化膿性肩関節炎、薬剤による多臓器障害を伴う汎血球減少症を発症し、複雑な病態となった一例 第37回日本川崎病学会・学術集会、2017年10月、東京
- 24) 中野直子. 本邦における小児期発症結節性多発動脈炎の全国調査 第27回日本小児リウマチ学会、2017年10月、京都
- 25) 佐藤若菜, 横内幸, 大原関利章, 榎本泰典, 高橋啓. 川崎病における大型血管の組織学的変化 第22回日本血管病理研究会、2017.11、東京
- 26) 佐藤若菜, 横内幸, 大原関利章, 榎本泰典, 竹田幸子, 高橋啓. 川崎病における大型血管に対する組織学的検討 第37回日本川崎病学会・学術集会、2017.10、東京
- 27) 大原関利章, 清水智佐登, 横内幸, 榎本泰典, 佐藤若菜, 竹田幸子, 三浦典子, 大野尚仁, Jane C. Burns, 高橋啓. カンジダ細胞壁由来糖蛋白誘導系統的血管炎モデルにおけるサイトカインの検討 第37回日本川崎病学会・学術集会、2017.10、東京
- 28) 高橋啓. ベンチからベッドを目指す川崎病の病理研究 第13回静岡川崎病研究会、2017.8、静岡
- 29) 佐藤若菜, 横内幸, 大原関利章, 榎本泰典, 竹田幸子, 高橋啓, 直江史郎. 川崎病における大動脈の組織学的検討 第53回日本小児循環器学会総会・学術集会、2017.7、静岡
- 30) 横内幸, 大原関利章, 佐藤若菜, 榎本泰典, 竹田幸子, 伊原文恵, 直江史郎, 高橋啓. 川崎病における大動脈の病理組織学的変化 第106回日本病理学会総会、2017.4、東京
- 31) 大原関利章, 横内幸, 榎本泰典, 佐藤若菜, 竹田幸子, 伊原文恵, 石橋健一, 三浦典子, 大野尚仁, 高橋啓. カンジダ細胞壁多糖誘導マウス系統的血管炎モデルにおけるデクチンの役割 第106回日本病理学会総会、2017.4、東京
- 32) 大原関利章, 佐藤若菜, 竹田幸子, 横内幸, 榎本泰典, 伊原文恵, 高橋啓. 皮膚の血管炎-結節性多発動脈炎(PAN)型の血管炎を中心に- 第106回日本病理学会総会、2017.4、東京

#### H. 知的財産権の出願・登録

該当なし

# 【臨床病理分科会】

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

**臨床病理分科会活動報告**

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室 教授

高橋 啓 東邦大学医学部病院病理学講座 教授

宮崎 龍彦 岐阜大学医学部附属病院病理部 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講座 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

倉田 美恵 愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学 講師

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 大学院教授

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 第二内科 助教

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 研究員

研究要旨 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し、血管炎病理診断コンサルテーションシステムを運用するとともに、血管炎病理学的所見における未解明問題に取り組んだ。8件の依頼症例に対し、血管炎病理診断コンサルテーションを実施した。血管炎病理診断コンサルテーションでの実績を踏まえ、GCA の大型血管病変、AAV の上気道生検組織の病理学的特徴、PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違を明らかにすることを課題とし、それを解決するための方策を検討した。

**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. 血管炎病理診断コンサルテーションシステムの運用
2. 血管炎病理学的所見における未解明問題への

**取り組み**

(倫理面への配慮)

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則って実施した。

**C. 研究結果**

1. 8件の依頼症例に対し、血管炎病理診断コンサルテーションを実施（表1）。8症例のバーチャルスライドを作成し、分科会構成員で情報を共

有した。

2. 血管炎病理診断コンサルテーションでの実績を踏まえ、以下の3つの血管炎病理学的所見における未解明問題に取り組んだ。

- 1) GCA の大型血管病変
- 2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴
- 3) PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違

- 1) GCA の大型血管病変

該当症例の検索方針を討議し、担当者個々に症例の検索・収集に努めることとした。平成29年11月11日に開催された第22回日本血管病理研究会において、以下の報告がなされたことを確認した。

村井達哉「基調講演：病理形態からみた大動脈炎—高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の異同を中心に」

高瀬ゆかり，徳永 藏，相島慎一「大動脈解離により死亡した無治療巨細胞性動脈炎の1剖検例」

- 2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴  
旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科と連携。倫理審査委員会の承認を得た。

- 3) PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違  
日本皮膚科学会血管炎・血管障害ガイドライン改訂委員会と連携。倫理審査委員会の承認を得た。

#### D. 考察

1. 病理標本をバーチャルスライド化し、分科会構成員で情報を共有することは、コンサルテーションの精度を高めることに有用と考えられる。

2. 1) GCA の大型血管病変

高安動脈炎では、脈管栄養血管に沿った肉芽腫性炎症波及による中膜弾性線維の外膜側からの侵食像が特徴であるが、GCA では中膜に帯状の肉芽腫性炎が生じ、解離をきたしやすい特徴がある可能性がある。

- 2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴

旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科におい

て AAV と診断された患者 34 例の頭頸部生検組織と、AAV 以外の診断で頭頸部生検が行われた 47 例の組織標本を入手した。今後、両者の組織学的特徴の違いを明らかにしていく予定である。

- 3) PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違

Matsumoto らは、臓器限局型壊死性血管炎（単一臓器血管炎）と全身型壊死性血管炎（結節性多発動脈炎）では、炎症細胞浸潤の程度が異なり、それを反映して血管壁の壊死の形状が異なると報告している（図1）

皮膚動脈炎と結節性多発動脈炎においても同様のことが言えるか、両疾患の組織標本を入手、review し、明らかにする予定である。

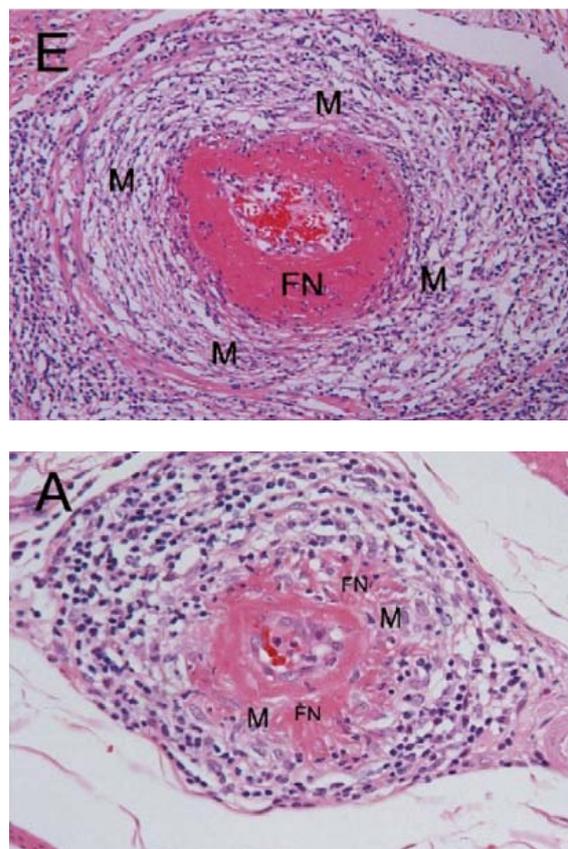


図1. 臓器限局型壊死性血管炎（単一臓器血管炎：上段）と全身型壊死性血管炎（結節性多発動脈炎：下段）の比較。FN：フィブリノイド壊死。M：単核球浸潤。

(Matsumoto T, et al. Cardiovasc Pathol 16: 92-97, 2007 より引用)

## E. 結論

計画は妥当に立案され、研究は順調に実施されている。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ishizu A, et al, for Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Prediction of response to remission induction therapy by gene expression profiling of peripheral blood in Japanese patients with microscopic polyangiitis. *Arthritis Res Ther* 19: 117, 2017.
- 2) Masuda S, Shimizu S, Matsuo J, Nishibata Y, Kusunoki Y, Hattanda F, Shida H, Nakazawa D, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. Measurement of NET formation in vitro and in vivo by flow cytometry. *Cytometry A* 91(8): 822-829, 2017.
- 3) Futamata E, Masuda S, Nishibata Y, Tanaka S, Tomaru U, Ishizu A. Vanishing immunoglobulins: the formation of pauci-immune lesions in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephron* (in press)
- 4) Morita S, Nakamaru Y, Nakazawa D, Hattanda F, Shida H, Kusunoki Y, Watanabe K, Masuda S, Hoshino K, Fukuda A, Homma A, Tomaru U, Ishizu A. Elevated level of myeloperoxidase-deoxyribonucleic acid complex in the middle ear fluid obtained from patients with otitis media associated with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Otol Neurotol* (in press)
- 5) Hasegawa J, Wakai S, Kono M, Imaizumi Y, Masuda S, Ishizu A, et al. An autopsy case of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated vasculitis accompanied by cryoglobulinemic vasculitis affecting the kidney, skin, and gastrointestinal tract. *Intern Med* (in press)
- 6) 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*. 2017; 44: 118-122.
- 7) Kawakami T, Okano T, Takeuchi S, Soma Y, Ito F, Ishizu A, et al. Elevated moesin mRNA level in skin tissue of patients with polyarteritis nodosa based on real time RT-PCR. *J Dermatol Sci* 2017; 87: 94-97.
- 8) 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* 2017; 56: 1013-1018.
- 9) Isahaya K, Kawakami T, et al. Nerve conduction study of lower extremities in cutaneous arteritis patients with neurological manifestations. *J Dermatol* 2017; 44: 1299-1302.
- 10) Kawakami T, et al. Elevated levels of serum IgM anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients with cancer-associated vasculitis. *Int J Dermatol* 2017; 56(10): e203-e204.
- 11) Ikeda T, Furukawa F, Kawakami T, et al. Committee for guidelines for the management of vasculitis and vascular disorders of the Japanese Dermatological Association. Outline of guidelines for the management of vasculitis and vascular disorders in Japan, 2016 revised edition. *J Dermatol* 2017 (in press).
- 12) Hara A, Wada T, Sada K, Amano K, Dobashi H, Harigai M, Takasaki Y, Yamada H, Hasegawa H, Hayashi T, Fujimoto S, Muso E, Kawakami T, et al, for the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and the Strategic Study Group to Establish the Evidence for Intractable Vasculitis Guideline, the Japan Agency for Medical Research and Development. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Japan: a nationwide, prospective cohort study (Co-RemIT-JAV). *J Rheumatol* (in press)
- 13) Kobayashi M, Shimojo H, Shingu K, Harada M, Kanno H. Skin-limited arteritis of small muscular

- arteries with giant cell-rich granulomatous inflammation in a patient with polymyalgia rheumatica. *Scand J Rheumatol* 2018; 23: 1-2.
- 14) Kobayashi M, Ogawa E, Okuyama R, Kanno H. In vasculitis of small muscular arteries, activation of vessel-infiltrating CD8 T cells seems to be antigen-independent. *Virchows Arch* (in press).
  - 15) Nakaoka H, Hirono K, Yamamoto S, Takasaki I, Takahashi K, et al. MicroRNA-145-5p and microRNA-320a encapsulated in endothelial microparticles contribute to the progression of vasculitis in acute Kawasaki Disease. *Sci Rep* 8(1): 1016-1016, 2018.
  - 16) Takahashi K, et al. Histopathological aspects of cardiovascular lesions in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 21(1): 31-35, 2018.
  - 17) Masuda H, Kobayashi T, Hachiya A, Nakashima Y, Shimizu H, Nozawa T, Ogihara Y, Ito S, Takatsuki S, Katsumata N, Suzuki Y, Takenaka S, Hirono K, Kobayashi T, Suzuki H, Suganuma E, Takahashi K, et al. A Nationwide Survey in Japan. *J Pediatr* (in press)
  - 18) Nguyen HT, Tsuchiya MC, Yoo J, Iida M, Agusa T, Hirano M, Kim EY, Miyazaki T, et al. Strain differences in the proteome of dioxin-sensitive and dioxin-resistant mice treated with 2, 3, 7, 8-tetrabromodibenzo-p-dioxin. *Arch Toxicol*. 2017; 91(4): 1763-1782.
  - 19) Matsuyama K, Mizutani Y, Takahashi T, Shu E, Kanoh H, Miyazaki T, et al. Enhanced dendritic cells and regulatory T cells in the dermis of porokeratosis. *Arch Dermatol Res*. 2017; 309(9): 749-756.
  - 20) Kawashima M, Usui T, Okada H, Mori I, Yamauchi M, Ikeda T, Kajita K, Kito Y, Miyazaki T, et al. TAFRO syndrome: 2 cases and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2017; 27(6): 1093-1097.
  - 21) Uno K, Muso E, et al. Cytokine/chemokine changes in plasma of patients with MPO-ANCA RPGN before and after IVIg therapy. *ADC letter for Infectious Disease Control* 2017; 4(2): 41-43.
  - 22) 石津明洋. III. 筋骨格系 7. 脈管(血管・リンパ管) 「病理診断に直結した組織学」病理と臨床 臨時増刊号 35: 54-60, 2017.
  - 23) 石津明洋. 特集「血管生物学と疾患」日常業務  
でよく遭遇する血管病変の最新知見 血管炎の最新研究知見と病理 (ANCA 関連血管炎を中心に) 病理と臨床 35(8): 713-716, 2017.
  - 24) 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. *日本皮膚アレルギー・接触性皮膚炎学会雑誌* 11(4): 296-299, 2017.
  - 25) 石津明洋. 総論 第3章 血管病変の成因と病理 B. 血管炎 3. 環境要因. 「臨床脈管学」日本脈管学会編 (日本医学出版) pp24-25, 2017.
  - 26) 廣川悠季, 北澤智子, 松岡摩耶, 川上民裕他. 下垂足・下垂手を生じた顕微鏡的多発血管炎の1例. *皮膚科の臨床* 59(5): 559-563, 2017.
  - 27) 伊佐早健司, 白石 眞, 田中啓太, 佐々木梨衣, 川上民裕他. 皮膚生検により皮膚動脈炎による下肢多発性単ニューロパチーと診断し得た1例. *臨床神経* 57: 307-310, 2017.
  - 28) 川上民裕. 57歳男性. 両下腿から足背の浮腫と紫斑 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss) *日経メディクイズ・皮膚 日経メディカル* 596: 69-70, 2017.
  - 29) 川上民裕. 血管炎型皮疹 エリテマトーデスを究める. *Visual Dermatology* 16(8): 772-774, 2017.
  - 30) 藤本 学, 浅井 純, 浅野善英, 石井貴之, 岩田洋平, 川上民裕他. 創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン-4 膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドライン. *日本皮膚科学会雑誌* 127: 2033-2075, 2017.
  - 31) 川上民裕. ANCA 関連血管炎「皮膚科の検査とその評価法」*皮膚科の臨床* 5 月臨時増刊号: 60-69, 2017.
  - 32) 菅野祐幸. 総論 第3章 血管病変の成因と病理 B. 血管炎 4. 肉芽腫性血管炎. 「臨床脈管学」日本脈管学会編 (日本医学出版) pp. 26-27, 2017.
  - 33) 高橋 啓. 川崎病の最近の動向—川崎病全国調査成績を中心に— *皮膚病診療* 39(5): 464-469, 2017.
  - 34) 小川弥生. 血管炎症候群. *日本腎病理協会/日本腎臓学会編 腎生検病理アトラス改訂版* (東京医学社) pp254-260, 2017.
  - 35) 小川弥生. ANCA 関連血管炎. *日本腎病理協会/日本腎臓学会編 腎生検病理アトラス改訂版* (東京医学社) pp261-265, 2017.
  - 36) 小川弥生他. 血管炎の病理. *日本臨床 動脈静脈の疾患* 75: 940-945, 2017.
  - 37) 遠藤知美, 武曾惠理. CASE8 抗菌薬不応性の発

熱, 好酸球増多と腎機能低下をきたした 68 歳男性. **New** 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 腎臓疾患 (第 3 版) 日本医事新報社 pp59-72, 2017.

## 2. 学会発表

- 1) 石津明洋. 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) と好中球細胞外トラップ. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム「自己抗体の病因的意義と臨床的意義」
- 2) 石津明洋. 好中球 NETs と血管炎. 第 49 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 明日へのシンポジウム「核内因子の放出によって誘導される血栓形成・炎症反応」
- 3) 石津明洋. 血管炎における好中球細胞外トラップ (NETs) の関与. 第 37 回日本川崎病学会・学術集会ランチョンセミナー.
- 4) 川上民裕. IgA 血管炎 (Henoch-Schönlein 紫斑病) の立ち位置とフォローアップ. 第 116 回日本皮膚科学会総会. 教育講演 7「血管炎をより身近な疾患へ—血管炎のスペシャリストを目指そう—」
- 5) 川上民裕. 皮膚科における血管炎ガイドライン. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 日本リウマチ学会・難治性血管炎に関する調査研究班合同シンポジウム「血管炎治療のガイドラインを考える」
- 6) 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. 皮膚限局の血管炎が重症化した際の抗モエシン抗体の推移について. 第 66 回日本アレルギー学会学術大会 ミニシンポジウム 37.
- 7) 萱野祐幸. 血管炎病変における好中球・好酸球の機能と病態. 第 116 回日本皮膚科学会総会 教育講演.
- 8) 佐藤若菜, 横内 幸, 大原関利章, 榎本泰典, 高橋 啓. 川崎病における大型血管の組織学的変化. 第 22 回日本血管病理研究会.
- 9) 佐藤若菜, 横内 幸, 大原関利章, 榎本泰典, 竹田幸子, 高橋 啓. 川崎病における大型血管に対する組織学的検討. 第 37 回日本川崎病学会・学術集会
- 10) 大原関利章, 清水智佐登, 横内 幸, 榎本泰典, 佐藤若菜, 竹田幸子, 三浦典子, 大野尚仁, Jane C. Burns, 高橋 啓. カンジダ細胞壁由来糖蛋白誘導系統的血管炎モデルにおけるサイトカインの検討. 第 37 回日本川崎病学会・学術集会
- 11) 高橋 啓. ベンチからベッドを目指す 川崎病の病理研究 第 13 回静岡川崎病研究会.
- 12) 佐藤若菜, 横内 幸, 大原関利章, 榎本泰典, 竹田幸子, 高橋 啓 他. 川崎病における大動脈の組織学的検討 第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会
- 13) 横内 幸, 大原関利章, 佐藤若菜, 榎本泰典, 竹田幸子, 伊原文恵, 直江史郎, 高橋 啓. 川崎病における大動脈の病理組織学的変化. 第 106 回日本病理学会総会
- 14) 大原関利章, 横内 幸, 榎本泰典, 佐藤若菜, 竹田幸子, 伊原文恵, 石橋健一, 三浦典子, 大野尚仁, 高橋 啓. カンジダ細胞壁多糖誘導マウス系統的血管炎モデルにおけるデクチンの役割. 第 106 回日本病理学会総会
- 15) 大原関利章, 佐藤若菜, 竹田幸子, 横内 幸, 榎本泰典, 伊原文恵, 高橋 啓. 皮膚の血管炎—結節性多発動脈炎 (PAN) 型の血管炎を中心に— 第 106 回日本病理学会総会 臓器別診断講習会
- 16) 宮崎龍彦 他. 組換え近交系膠原病マウスを用いた糸球体腎炎の萌芽的治療モデル. 第 106 回日本病理学会総会
- 17) 宮崎龍彦 他. 組換え近交系膠原病モデルマウスを用いた全身性血管炎感受性遺伝因子の解析. 第 37 回日本川崎病学会.
- 18) 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. 大型血管炎 電撃性紫斑病の一例. 第 22 回日本血管病理研究会.
- 19) 橋本 茜, 尾上裕太郎, 浄弘由紀子, 西野芽玖, 黒川真奈絵 他. 好中球 Myeloperoxidase の等電点を変化させる酸化修飾の同定と定量. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
- 20) 遠藤知美, 板橋美津世, 杉山隆夫, 垣田浩子, 湯村和子, 城 謙輔, 鈴木和男, 小川弥生, 塚本達雄, 武曾恵理. 我が国における ANCA 関連血管炎の腎予後予測には, 糸球体分類に慢性尿細管間質病変の評価追加が望ましい. 第 60 回日本腎臓学会学術総会
- 21) 矢野景子, 森田 元, 石村拓也, 半田貴也, 高田大輔, 垣田浩子, 遠藤知美, 鈴木洋行, 塚本達雄, 武曾恵理. 成人発症 IgA 血管炎における傍尿細管毛細血管炎の有無による病態の比較と短期予後解析. 第 60 回日本腎臓学会学術総会

- 22) 石村拓也, 森田 元, 矢野景子, 半田貴也, 垣田浩子, 遠藤知美, 鈴木洋行, 武曾惠理他.  
悪性腫瘍はMPO-ANCA陽性血管炎の非透析生存率を増悪させる. 第60回日本腎臓学会学術総会
- 23) 武曾惠理. ANCA関連血管炎・腎炎～診断と治

療の最前線～ 第22回膠原病症例検討会  
特別講演

- H. 知的財産権の出願・登録  
なし。

表 1. 血管炎病理診断コンサルテーション実績概要

症例	年齢	性別	依頼概要	コンサルタント所見	
				A	B
VC001	80	女	15年前にEGPAの診断(詳細不明) 下垂体に肉芽腫性炎症あり ANCA陰性 EGPA, GPA?	Indefinite for vasculitis	Indefinite for vasculitis
VC002	77	男	MPO-ANCA陽性 腎障害と肺結節影あり 腎生検で糸球体にIgGとC3の顆粒状沈着あり 肺生検で肉芽腫性炎症あり GPA/GPA+MN?	c/w GPA	Complication of MN, not excluded
VC003	75	女	SScの症例 RPGNにて腎生検 小葉間動脈に壊死性血管炎あり SSc/SSc+PAN?	c/w SSc	c/w SSc
VC004	75	女	上気道生検で壊死を伴う肉芽腫性炎症あり ANCA陰性 GPA?	c/w GPA	c/w GPA
VC005	63	男	皮膚動脈炎を疑い皮膚生検 毛細血管周囲の軽度炎症細胞浸潤のみ 血管炎?	Indefinite for vasculitis	Indefinite for vasculitis
VC006	75	男	発熱 膿性鼻汁 鼻中隔穿孔 生検で壊死を伴う肉芽腫性炎症あり ANCA陰性 GPA?	Indefinite for GPA	SVV, NOS
VC007	75	女	APS疑い 皮膚生検にて血管病変あり APS/APS+PAN?	c/w APS	c/w APS
VC008	40	女	MCTDの症例 多発性脳梗塞あり脳生検 血管炎?	Indefinite for vasculitis	Indefinite for vasculitis

# 【国際協力分科会】

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

**血管炎の国際共同研究**

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：

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

内田 俊也 帝京大学医学部内科 教授

田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科 教授

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

研究協力者：

伊藤 吹夕 帝京大学アジア国際感染症制御研究所 研究助手

遠藤 修一郎 京都大学大学院研究科・医学部・腎臓内科学 助教

川上 民裕 聖マリアンナ医科大学皮膚科 准教授

岸部 幹 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師

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 教授

小林 茂人 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科学 教授

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

塚本 達雄 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 主任部長

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

濱野 慶朋 東京都健康長寿医療センター腎臓内科 腎臓内科部長

坂東 政司 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 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 教授

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

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2017年12月で終了となり、わが国からは18施設が参画し、約200症例が登録された。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、5症例が登録された。症例登録期間は終了したが、今後約1年半の観察期間が残されている。また、血管炎を対象とした患者自発報告型の国際的な妊娠レジストリであるV-PREG（Vasculitis Pregnancy Registry）への参加準備が進められている。さらに、日本から最初に発信された肺限局型血管炎の概念をもとに、本疾患の疫学研究を主体とした国際共同試験を進めることで検討が進んでいる。

#### 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、当研究班も国際共同研究に参加する。これらを通して、日本と欧米等との血管炎の異同を知り、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を目的とする。

#### B. 研究方法

1) DCVAS 研究（ACR/EULAR endorsed study to Development Classification and diagnostic criteria for primary systemic Vasculitis）（欧州リウマチ学会/米国リウマチ学会主導による原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための研究）：国際的に統一された本疾患の分類・診断基準作成のために、2011年より症例登録が行われてきた。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ってきた。倫理的妥当性は代表者が所属する各参加施設の倫理委員会に諮っている。

2) RITAZAREM 試験（An international, open label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis）（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）NCT01697267, UMIN000012409；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）と本研究班との共同事業としての介入を伴うランダム化比較臨床試験であり2013年より試験開始、現在実施中である。倫理的妥当性は各参加医療機関の倫理委員会に諮っている。試験終了まで適正な試験実施を図る。

3) VPPRN（Vasculitis Patient-Powered Research Network）：VPPRNはVasculitis Clinical Research Consortiumとthe Vasculitis Foundationの支援の下に運営されている血管炎を対象とした患者自発報告型のレジストリである。その一つのプロジェクトとして妊娠レジストリのV-PREGへの参加を検討するとともに、まずは主たる参加施設での倫理委員会手続きを進める。

4) 肺限局型血管炎ワーキンググループ（PLV-WG）；WGの設置の有無、WGの目的と今後の活動に関して討議の上、難治性血管炎に関する調査研究班の承認を得て、WGが設置される。その後、国際共同研究への発展の可能性を探る。

5) 2017年11月4日、米国サンディエゴで米国リウマチ学会期間中に開催されたVasculitis clinical research investigator meetingに出席、討議、情報収集する。

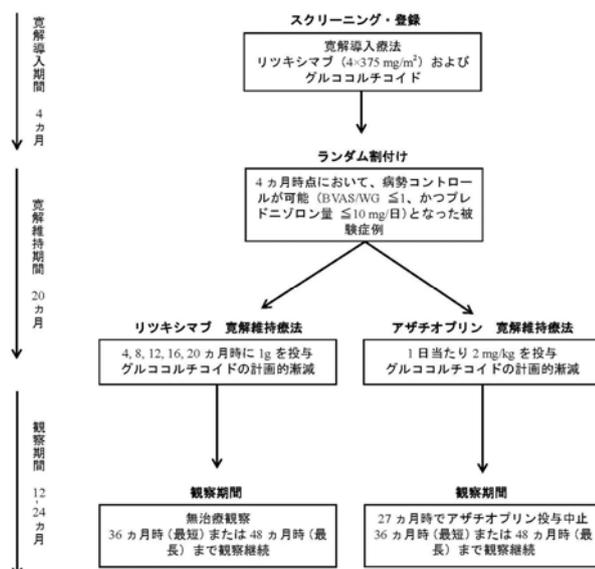
### C. 研究結果

1) DCVAS 研究：2011 年 1 月から本研究がはじまり、中途に試験期間延長が行われたが、2017 年 12 月末で登録終了となった(症例としては 2017 年 6 月受診者まで)。当初の目標は 3500 症例であったが、主要 6 疾患のうち不足分があり延長となっていた。2017 年 10 月の時点では、世界 135 施設から、6831 症例の登録に至っている。目標症例数にすでに達した疾患 (MPA, GPA, EGPA) の分類クライテリア作成を目的に、expert panel review が始まった。今後、分類と診断基準の作成が行われ、様々な観点からのサブ解析も行われる予定である。

DCVAS Participant Enrolment - October 2017 -

	Total sites	Total patients recruited	% patients recruited
Europe	71	4039	59%
North America	22	1409	21%
Other regions	42	1383	20%
<b>TOTAL</b>	<b>135</b>	<b>6831</b>	
<b>日本</b>	<b>18</b>	<b>192</b>	<b>2.8%</b>

2) RITAZAREM 試験：本試験は再発 ANCA 関連血管炎の寛解維持療法における、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。



2013 年 4 月より全世界多地域約 60 施設、目標登録数 190 例、目標割付数 160 例として試験開始された。本試験は EUVAS と VCRC による共同研究で

あり、日本では 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、試験組織を立ち上げた (RITAZAREM-JP グループ代表者：宮崎大学・藤元昭一)。2013 年 8 月に RITAZAREM-JP キックオフミーティングを行い、国内 7 施設による国際多地域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覚書締結、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。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を得て施設登録を完了した。

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、2016 年 11 月時点で、28 施設からの 164 例がランダム化ポイントに到達したため、登録を終了した。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 5 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。登録症例のない施設については順次、試験参加の中止を行っている。2019 年 11 月の試験終了 (Last Patient Out) に向け、今後も適正に試験実施を行う予定である。

3) VPPRV : V-PREG は、患者が自らウェブサイトに入力することにより本試験への参加となるが、英語であるため日本の患者にとってはハードルが高い。V-PREG では多言語化を進めることとしており、プロトコル、同意書、質問事項等の日本語化をした。患者データベースの構築について検討を行い、日本における倫理申請準備を開始し、患者リクルート用のホームページの作成を行った。

4) PLV-WG : 平成 29 年 5 月 10 日に第 1 回会議を開催し、呼吸器専門医 (びまん性肺疾患に関する

調査研究班) と国際協力分科会を中心とする血管炎グループメンバー(難治性血管炎に関する調査研究班)が集まり、WGの設置の有無、WGの目的と今後の活動、に関して討議がなされ、本年度第1回本班会議でその立ち上げが承認された。7月28日に第2回会議を開催し、びまん性肺疾患に関する調査研究班とも協力のうえ、PLVについての疫学調査を国際共同研究として行うことを目標と定めた。11月4日に開催されたVCR Investigators Meetingにおいて、「A new disease concept of MPO-ANCA positive pulmonary fibrosis: pulmonary-limited vasculitis or not?」として日本から提案がなされた(東邦大学 澤田先生、本間先生、自治医科大学 坂東先生)。同会議では、米国グループ(Ulrich Speck)からも「Pulmonary Fibrosis in MPO-ANCA/MPA」に関する発表があり、国際的にInternational Multidisciplinary AAV-ILD Study Group(IMAIS)を結成し、研究を進めることが提唱された。2018年3月28日に第3回会議を開催し、疫学調査等に関する具体的事項が討論され、2018年夏に海外の専門家を招請し、プロトコールについて検討することが予定された。

#### 5) Vasculitis clinical research investigator meeting:

①DCVAS(The Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis)研究では、北米、欧州および日本を含むその他の地域から6500以上の症例が登録され、現在データを回収中であり、その後データ固定の予定であることが報告された。日本からも約200症例が登録されている。

②血管炎患者の妊娠予後について調査するV-PREG研究について報告があり、この研究は患者自身がオンライン登録するレジストリ研究であり、当分科会で同サイトの和訳を行い日本人患者も参加可能な環境を整えることが確認された。

#### ③ANCA関連血管炎の臨床研究

(1)好酸球性肉芽腫性多発血管炎(EGPA)の臨床研究として、rituximab:(RTX)とcyclophosphamide:(CY)の寛解導入における有効性と安全性を比較検討するREOVAS試験、またRTXとazathioprine:

(AZA)の寛解維持における有効性と安全性を比較するMAINRITSEG試験について報告がなされた。

(2)多発血管炎性肉芽腫症(GPA)/顕微鏡的多発血管炎(MPA)の臨床試験として、寛解維持におけるステロイド薬の必要性を検討するTAPIR試験、再燃例に対する再寛解導入後の維持療法におけるRTXとAZAの有効性と安全性を比較するRITAZAREM試験、血漿交換療法の有用性を検討するREXVAS試験(704例で登録終了)などについての報告がなされた。また、PR3-ANCA陽性AAVに対するRTX単剤とRTXおよび抗Blys抗体であるbelimumab併用の有効性を比較検討するCOMBIVAS研究が2018年に開始予定であること、またC5a阻害薬avacopan(CCX168)の寛解達成、維持における有効性をプラセボと比較する臨床試験について説明が行われた。さらにAAVの肺病変について、関節性肺疾患国際研究グループ(IMAIS)が活動を開始していくこと、肺限局型ANCA関連血管炎についての日本からの報告、ANCA関連肺線維症に対するpirfenidoneの有効性を検討するPIRFENIVAS試験についての報告がなされた。

④大型血管炎の臨床研究として、abataceptの巨細胞性動脈炎におけるステロイド薬との併用の有効性を検討する第Ⅲ相試験が準備中であることが報告された。

⑤その他の血管炎については、北米および日本が中心となって進行中である皮膚血管炎における多施設共同ランダム化比較試験であるARAMIS試験などについて報告された。

#### D. 考察

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

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。RITAZAREM はリツキシマブの寛解維持療法における有効性を検証する試験であり、臨床的意義は大きい。副次評価項目で QOL 評価も行っており、試験終了後には種々の解析結果が期待される。わが国からも多施設がこの国際共同臨床試験へ参画し、症例登録がなされたことは意義深いと考えられる。V-PREG に関しては、血管炎を対象とした患者自発報告型のレジストリであり、患者側に立った国際研究という意味でも意義深いと考えられる。本研究への参加を進めるためには、今後はウェブサイトの構築や自由入力部分の扱い、日本における倫理申請などについて協働していく必要がある。PLV に関しては、日本から最初に発信された概念をもとに、国際共同臨床試験 {PLV+IMAS (International Multidisciplinary AAV-ILD Study Group) コンソーシアム} としての枠組みが形成され、疫学研究を主体として進む方向性が示されており、今後の発展が期待される。

#### E. 結論

種々の国際共同研究の継続とともに、新たな国際共同研究への参画や立ち上げも進められている。これには、欧米で開催される会議等への参加により（例えば、Vasculitis clinical research investigator meeting）、多数の国際共同臨床研究の現況および今後の予定、方針に関する最新の知見を共有していく意義も大きいと考えられた。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。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Uno K, Muso E, Ito-Ihara T, Suzuki K. Cytokine/chemokine changes in plasma of patients with MPO-ANCA RPGN: Before and after IVIg therapy. *ADC Letter for Infectious Disease Control*. 2017;4(2):41-43.
2. Furuta S, Sugiyama T, Umibe T, Kaneko Y, Amano K, Kurasawa K, Nakagomi D, Hiraguri M, Hanaoka H, Sato Y, Ikeda K, Nakajima H; LoVAS Trial study investigators. Low-dose glucocorticoids plus rituximab versus high-dose glucocorticoids plus rituximab for remission induction in ANCA-associated vasculitis (LoVAS): protocol for a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2017;7(12):e018748.
3. Furuta S, Chaudhry AN, Arimura Y, Dobashi H, Fujimoto S, Homma S, Rasmussen N, Jayne DR. Comparison of the Phenotype and Outcome of Granulomatosis with Polyangiitis Between UK and Japanese Cohorts. *J Rheumatol*. 2017;44(2):216-222.
4. Abe Y, Tada K, Yamaji K, Takasaki Y, Tamura N: Association of five-factor score with the mortality in Japanese patients with polyarteritis nodosa. 2018;28:308-312.
5. Tsukui D, Kono H. Ultraviolet Purpura in IgA Vasculitis. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(1):122.
6. Morimoto C, Fujigaki Y, Tamura Y, Ota T, Shibata S, Asako K, Kikuchi H, Kono H, Kondo F, Yamaguchi Y, Uchida S. Emergence of Smoldering ANCA-associated Glomerulonephritis During the Clinical Course of Mixed Connective Tissue Disease and Sjögren's Syndrome. *Intern Med*. (Advance Publication) 2017 Dec 21.
7. Kawasaki A, Yamashita K, Hirano F, Sada KE, Tsukui D, Kondo Y, Kimura Y, Asako K, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Nagasaka K, Sugihara T, Yamagata K, Sumida T, Tohma S, Kono H, Ozaki S, Matsuo S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N. Association of ETS1 polymorphism with granulomatosis with polyangiitis and proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive

- vasculitis in a Japanese population. *J Hum Genet.* 2018;63(1):55-62.
8. Kimura Y, Asako K, Kikuchi H, Kono H. Refractory optic perineuritis due to granulomatosis with polyangiitis successfully treated with methotrexate and mycophenolate mofetil combination therapy. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(1):70-72.
9. 日本臨床試験学会 臨床研究委員会, 樽野弘之, 伊藤陽一, 猪原登志子, 岩崎幸司, 岡崎愛, 奥澤淳司, 加賀山祐樹, 笠原正登, 川島勝, 河原直人, 信濃裕美, 杉山大介, 高野忠夫, 鄭迎芳, 徳増裕宣, 友平裕三, 野中美和, 林邦彦, 林佳子, 堀田和男, 村山敏典, 山上柳太郎, 山城浩一, 山崎晶司, 山本洋一, 吉田義一, 吉田浩輔. 臨床研究に関する課題. *薬理と治療* 2017; 45(suppl-1): 5034-5041.
10. 黒田隆, 猪原登志子, 向井久美, 浅田隆太, 秋山治彦, 松田秀一. 【ステロイド関連大腿骨頭壊死症の予防と新しい治療】特発性大腿骨頭壊死症に対する成長因子を用いた再生医療. *整形・災害外科* 60 卷 11 号 Page1393-1399(2017. 10)
11. 遠藤由佳里, 田村直人: VII. 血管炎 多発血管炎性肉芽腫症. *日本臨床 動脈・静脈の疾患(下) —最新の診断・治療動向—* 75: 973-977, 2017
12. 安倍能之, 田村直人: VII. 血管炎 顕微鏡的多発血管炎. *日本臨床 動脈・静脈の疾患(下) —最新の診断・治療動向—* 75: 968-972, 2017
13. 田村直人: 新しく指定難病となった好酸球性多発血管炎性肉芽腫症について教えてください. *リウマチクリニック* 26: 14, 2017
14. 安倍能之, 田村直人: 中小血管炎の予後. *リウマチ科* 58:537-542, 2017
15. 安倍能之, 田村直人: 全身性血管炎の治療による合併症、続発症とその対策. *呼吸器内科* 32:380-386, 2017 (著書)
16. 田村直人: 全身疾患合併血管炎 悪性関節リウマチ. *臨床脈管学*. 日本脈管学会編, 日本医学出版, 東京, 338-339, 2017
17. 藤元昭一: 診療ガイドライン at a glance: 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. *日内会誌* 2017, 106(2): 272-278.
18. 藤元昭一: ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017. 付録 4. BVAS, 5 VDI. (有村義宏、丸山彰一、本間栄 編)、診断と治療社、東京、2017年、pp 162-166.
2. 学会発表
1. Fujimoto S: Utility of therapeutic apheresis in ANCA vasculitis ~Japanese experience ~. *Immune Apheresis II - Autoimmune Vasculitides. 11th ISFA (International Society for Apheresis) Congress 2017. 5 (Copenhagen, Denmark)*
2. Tsukui D, Kimura Y, Yanagida T, Kono H: Reduced atherosclerosis in mice with conditional deletion of Spleen tyrosine kinase. *19th Pacific League of Associations for Rheumatology Congress-APLAR2017 2017. 10 (Dubai, U. A. E)*
3. Kimura Y, Yanagida T, Tsukui D, Kono H: Decrease inflammasome activation in healthy subjects treated with benzbromarone. *19th Pacific League of Associations for Rheumatology Congress-APLAR2017 2017. 10 (Dubai, U. A. E)*
4. 猪原 登志子. 血管炎をより身近な疾患へ 血管炎のスペシャリストを目指そう 血管炎の国際臨床試験とその動向を知る. *日本皮膚科学会雑誌* 127 卷 5 号 Page943 (2017. 05) (会議録)
5. 安藤誠一郎, 牧山彩子, 今高之, 多田久里守, 山路健, 田村直人: 滑車神経麻痺を併発した結節性多発動脈炎の一例. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 福岡, 2017 年 4 月
6. 岡田隆, 牧山彩子, 丹治佳菜, 片桐彰, 山路健, 田村直人: 当院における高安動脈炎の臨床的特徴の解析. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 福岡, 2017 年 4 月
7. 岡田隆, 牧山彩子, 塚原隆伊, 丹治佳菜, 小田啓介, 片桐彰, 山路健, 田村直人: 右総頸動脈瘤・閉塞で発症後、左総頸動脈瘤で再燃しトシリズマブ療法が奏効した高安動脈炎の 1 例. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 福岡, 2017 年 4 月

8. 箕輪健太郎、林絵利、梁広石、津田裕士、山路健、田村直人：ステロイド加療開始後に強皮症腎・血栓性微小血管障害を併発し、リツキシマブが奏効した顕微鏡的多発血管炎合併強皮症の1症例。第61回日本リウマチ学会総会・学術集会、福岡、2017年4月

9. 河本敏雄、小笠原倫大、仲野総一郎、松下雅和、山中健次郎、山路健、田村直人：浅側頭動脈炎の診断における頭部造影 3DCT の有用性に関する考察。第32回日本臨床リウマチ学会、兵庫、2017年12月

10. 川崎 綾、津久井大輔、近藤裕也、木村佳貴、浅子来美、古川 宏、河野 肇、住田孝之、土屋尚之：IFN signature 遺伝子発現における顕微鏡的多発血管炎と全身性エリテマトーデスの相違。第61回日本リウマチ学会総会、福岡、2017年4月

11. 浅子来美、津久井大輔、木村佳貴、菊地弘敏、本田善一郎、竹内明輝、西村慶太、河野 肇：全身性血管炎における好中球上 CD64 分子の検討。第61回日本リウマチ学会総会、福岡、2017年4月

12. 木村佳貴、柳田たみ子、高橋 啓、浅子来美、菊地弘敏、河野 肇：Candida albicans 由来可溶性多糖画分誘導川崎病モデルマウスにおけるIL-1の役割。第61回日本リウマチ学会総会、福岡、2017年4月

13. 木村佳貴、柳田たみ子、遠田明子、津久井大輔、河野 肇：マウスにおける血清尿酸値の動脈硬化進展への影響。第49回日本動脈硬化学会、広島、2017年7月

14. 木村佳貴、柳田たみ子、津久井大輔、高橋 啓、三浦典子、大野尚仁、鈴木和男、河野 肇：CAWS 誘導冠動脈炎におけるIL-1の関与。第37回日本川崎病学会。2017年10月

15. 河野 肇：「不明熱の鑑別としての血管炎—自然炎症からみた ANCA 関連血管炎の病態と治療」MPO 研究会 血管炎をもっと知ろう Ver. 5 東京、2017年12月

16. 板宮孝紘、浅子来美、菊地弘敏、本田善一郎、竹内明輝、小口洋子、河野 肇：メボリズムマブに

よりステロイド抵抗性の末梢血好酸球数の改善が得られた好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) の1例。第28回日本リウマチ学会関東支部学術集会、東京、2017年12月

17. 木村佳貴、高橋 啓、三浦典子、柳田たみ子、津久井大輔、大野尚仁、鈴木和男、河野 肇：Candida albicans 可溶性多糖画分誘導性冠動脈炎川崎病モデルマウスにおけるIL-1受容体の役割。血管炎病因病態研究会、東京、2018年3月

18. 津久井大輔、伊藤吹夕、大関原利章、木村佳貴、柳田たみ子、亀岡洋祐、岸フク子、山河芳夫、鈴木章一、三浦典子、大野尚仁、高橋 啓、鈴木和男、河野 肇：CAWS 誘発血管炎マウスにおける抗GAP2抗体の投与効果。血管炎病因病態研究会、東京、2018年3月

19. 藤元昭一：シンポジウム「血管炎の病態と治療」—血管炎の国際疫学～ANCA 関連血管炎を中心に～ 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会2017.4 (福岡)

20. 稲垣浩子、馬場明子、久永修一、佐藤祐二、藤元昭一：当院におけるANCA 関連腎炎症例の臨床経過の検討。第60回日本腎臓学会学術総会2017.5 (仙台市)

21. 黒木聡子、新森徳長、杉山史子、稲垣浩子、久永修一、佐藤祐二、藤元昭一：HBV キャリアーに発症したPR3-ANCAおよび抗GBM抗体陽性の多発血管炎性肉芽腫症の一例。第47回日本腎臓学会西部学術大会 2017.10 (岡山)

H. 知的財産権の出願・登録  
なし

## 【横断協力分科会】

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

分科会長：

高崎 芳成 順天堂大学大学院医学研究科膠原病・リウマチ内科 特任教授

研究分担者：

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

杉山 斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科血液浄化療法人材育成システム開発学 教授

竹内 勤 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授

土屋 尚之 筑波大学医学医療系分子遺伝疫学 教授

長谷川 均 愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学 准教授

原渕 保明 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室 教授

坂東 政司 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 教授

藤井 隆夫 和歌山県立医科大学附属病院 リウマチ・膠原病科 教授

研究協力者：

野澤 和久 順天堂大学医学部膠原病内科学講座 准教授

小寺 雅也 独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院

JCHO（ジェイコー）中京病院 皮膚科部長 膠原病リウマチセンター長

研究要旨

横断協力分科会は、「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017」はじめとする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。本年は昨年度に引き続き、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、本研究班で策定した GL の有用度を明らかにするアンケート調査を行った。また、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、本年度も日本循環器病学会総会、日本リウマチ学会総会および日本耳鼻科学会において、合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「難治性血管炎治療の最新情報」と題する市民公開講座を開催した。また、本研究班のホームページをさらに充実させた。

## A. 研究目的

本研究班の各分科会で検討されたガイドライン(GL)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 GL の策定をバックアップする事とその普及・啓発を目指す。そのために

1. 各分科会で検討された GL を評価しながら、血管炎診療に関連する学会ならびに厚労省進行性腎障害研究班など他の研究班の専門機関に諮問し、その意見を統合して各分科会に報告する業務を実践する。

2. 策定された GL を一般医ならびに国民に広く普及させることを目的に、広報活動を行う。

3. GL の普及を目指した各関連学会の年次総会内における特別講演もしくはシンポジウムを企画する。

4. 本研究班のホームページを作成し、研究班の活動および策定された GL を一般医ならびに国民に広く普及させる。

## B. 研究方法

1. 本研究班により策定された「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017」の浸透度および利用度をアンケート調査に解析し、現時点における有用度を解析する。

1) 日本リウマチ学会、日本呼吸器学会、日本腎臓学会の評議員・代議員を中心に、AAV (GPA/MPA) 診療に関わる診療科の医師を広く対象とする。

2) 現時点における「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017」の浸透度・利用状況を既存の GL (血管炎症候群の診療ガイドライン [JCS 2008]、ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン [2014]、エビデンスに基づく進行性腎障害診療ガイドライン [2014]) と比較する。

3) 今回の GL で新たに記載された各推奨 (計 8 項目) の遵守状況を各科ごとに調べ、その相違が存在するかを明確にする。

4) 推奨の遵守状況が異なる場合、いかなる項目で違いが存在するか、またいかなる理由で遵守が困難であるか (エビデンスプラクティスギャップ) について検討する。

2. 策定された GL を国民に広く普及させることを目的に、市民公開講座を開催する。

3. GL の普及を目指す目的で、各関連学会に本研究班より年次総会内における特別講演もしくはシンポジウムの企画を提唱する。

4. 本研究班のホームページに新たに小児部門の疾患および血管炎と遺伝的素因に関する情報を加える。

(倫理面への配慮)

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. 「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017」のアンケート調査

日本リウマチ学会、日本呼吸器学会、日本腎臓学会の評議員・代議員を中心に、AAV (GPA/MPA) 診療に関わる診療科の医師を対象に WEB によるアンケート調査を行った。現在その結果を集計中である。

2. 市民公開講座の開催

「難治性血管炎治療の最新情報」の表題にて 2018 年 1 月 14 日にグランフロント大阪北館タワー C8F にて市民公開講座を開催した。1) 難治

性血管炎に関する調査研究班の紹介、2) ANCA 関連血管炎の診断と治療、3) 結節性多発動脈炎の診断と治療について、4) 高安動脈炎・巨細胞性動脈炎の診断と治療、5) 小児血管炎の診断と治療—川崎病を中心になどの演題につき各専門領域の講師の講演が行われ、200 名以上の一般市民が参加した。

3. 関連学会と本研究班による特別講演もしくはシンポジウムの企画

1) 第 82 回日本循環器学会学術集会

2018 年 3 月 25 日、会長特別企画として「新しい時代を迎える大型血管炎の診断・治療の最前線」のシンポジウムが開催された。1) 大型血管炎に関するイントロダクション、2) 大型血管炎の概論、大型血管炎のガイドラインの変更点、3) 大型血管炎の遺伝的背景、病態、4) 高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の疫学、臨床像の差異(難治性血管炎調査班後向き調査から)、5) 高安動脈炎、巨細胞性動脈炎に対する内科的治療、および 6) 高安動脈炎、巨細胞性動脈炎に対する外科的治療の演題につき各専門講師の講演が行われた。

2) 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会

2018 年 4 月 28 日、特別企画シンポジウム 4 「血管炎診療の最前線」にて 1) 血管炎病理診断コンサルテーションシステム、2) 臨床疫学研究に基づく大型血管炎の新知見、3) 大型血管炎の生物学的製剤治療、4) 大型血管炎の診療ガイドライン、5) MPA、GPA に対するリツキシマブ治療—RemIRIT 研究から、および 6) アンケート調査から見た AAV 診療ガイドライン 2017 の課題の表題にて各専門分野の講師による講演が行われる。

3) 第 57 回日本耳鼻科学会

2018 年 9 月 27 日、日本鼻科学会・難治性血管炎に関する研究班合同シンポジウム「GPA、EGPA の臨床と病態」にて 1) GPA、EGPA の病態、2) GPA の臨床像と取り扱い(特に上気道限局型について)、3) EGPA の臨床像と取り扱い演題にて講演

が予定されている。

4. 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>) が立ち上げられているが、あらたに一般医家向けの川崎病に加え、患者およびその家族向けに血管炎症候群と遺伝に関する情報が近日中に公開する準備が整った、

2018 年 1 月 14 日に実施した「難治性血管炎治療の最新情報」の動画を掲載し、より多くの患者家族への情報提供を行った。

D. 考察

これまでの GL に対するアンケート調査や合同シンポジウムにより各領域の専門医の血管炎症候群の治療に対する治療の相違点が明確にされてきた。しかし、議論を重ねる中で次第に GL によって提唱されている免疫抑制薬の使用法などに対する共通の理解が深まりつつあることが確認された。また、市民公開講座には多くの聴衆が参集し、その感心の高さが改めて浮き彫りとなった。

E. 結論

今後も積極的に一般・専門医に対して GL の普及と理解を深める啓蒙活動を行うこと、さらに一般市民における血管炎症候群の理解を深めることがより良い医療の実践の上で重要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

## 2. 学会発表

会長特別企画：新しい時代を迎える大型血管炎の診断・治療の最前線，第 82 回日本循環器学会学術集会，平成 30 年 3 月 23-25 日，大阪国際会議場，リーガロイヤルホテル大阪，堂島リバ

ーフォーラム、大阪.

H. 知的財産権の出現・登録状況  
なし

# 【小児血管炎研究】

小児血管炎研究は、大型および中小型血管炎臨床分科会の中で実施しているが、当該領域の特性を考慮し活動報告を掲載した。

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

小児血管炎研究体制活動報告

研究分担者：

高橋 啓 東邦大学医療センター大橋病院病理診断科・教授

研究協力者：

鮎沢 衛 日本大学医学部小児科・准教授

伊藤秀一 横浜市立大学発生成育小児医療学教室・教授

神田祥一郎 東京大学医学部小児科・助教

小林 徹 国立成育医療研究センター臨床研究開発センター・室長

鈴木啓之 和歌山県立医科大学小児科・教授

中野直子 愛媛大学医学部小児科学・助教

服部元史 東京女子医科大学腎臓小児科・教授

三浦健一郎 東京女子医科大学腎臓小児科・講師

宮前多佳子 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

研究要旨 今年度から当班に小児血管炎専門家 9 名が加わり、中・小型血管炎臨床分科会、大型血管炎臨床分科会の中で研究課題を実施することとなった。対象疾患は高安動脈炎、結節性多発動脈炎、ANCA 関連血管炎、川崎病である。小児血管炎の診断基準・治療指針・重症度分類、小児から成人への移行期医療、妊娠・出産などを成人血管炎と対比しつつ今後の研究を進めて行く。

A. 研究目的：

小児血管炎は稀少であるが故にその実態について十分な理解が得られていない。小児科領域における難治性血管炎研究を横断的に推し進め成人例と比較検討することにより小児難治性血管炎の特徴を明らかにすること、小児血管炎に対する理解の普及・啓発をはかること、診断・診療ガイドラインに反映させることを目的とする。

小児の難治性血管炎疾患の特徴を明らかにする。

3. 血管炎症候群治療の手引き（EGPA, PAN）作成に小児血管炎体制として参画する。
4. 横断協力分科会の御協力のもと、本班ホームページから各種小児血管炎研究体制に関する情報を入手しやすくする。
5. 市民公開講座について横断協力分科会に協力する。

B. 研究方法：

1. 小児科医からなる小児高安動脈炎、結節性多発動脈炎、川崎病、ANCA 関連血管炎に関する研究を大型血管炎臨床分科会および中・小型血管炎臨床分科会の中で実施する。
2. 成人における各種疾患との比較において、

C. 結果：

1. 高安動脈炎：
  - 1) 「高安動脈炎と巨細胞性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」を用いた小児期発症高安動脈炎における病態・予後を成人期発症例と比較検討するため、対象症例の抽出を行った。

- 2) 高安病妊娠事例についての実態調査（妊娠に向けた内科的・外科的対応の実際、妊娠経過中の疾患活動性、胎児・新生児を含む周産期状況）を計画した。
  - 3) 高安動脈炎「診療ガイドライン」改定に、小児高安動脈炎について分担執筆
  - 4) 高安動脈炎の前向きレジストリ研究に、横浜市大小児科、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターが倫理委員会承認後症例を登録した。
2. 小児結節性多発動脈炎 (PAN) :
- 小児 PAN 症例における DADA2 (Adenosine deaminase 2 欠損症) の検索。  
DADA2 症例が小児 PN 症例集団に埋没している可能性があることから小児 PN 症例の ADA2 遺伝子検査、酵素活性を測定する。  
DADA2 と判明した症例についてはその臨床的特徴について検討する。ADA2 遺伝子検査は PIDJ (Primary Immunodeficiency Database in Japan)、ADA2 酵素活性は北海道薬科大学にて測定予定である。国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の研究として承認され、今後展開を進める予定である。
3. 川崎病 :
- 診断のてびきの改訂
- a. 2017 年 5 月に運営委員 59 名に Web アンケートを行い、回答を求めた。
  - b. 回答は 47 名 (79.6% : 基礎医学 5 名 10.6% を含む)。再改訂が必要と考える委員は 76.6%。改訂が必要と考える部分は、参考条項、診断方法がともに 51%、備考などの記載 38%、主要症状 35% であった。川崎病と診断できず冠動脈瘤を合併した例は 39 委員で 120 例、発熱がないまま冠動脈瘤を合併した例は 38 委員で 47 例経験があると回答された。委員の経験で不全型の比率は平均 11%。その他、合併疾患、参考条項で重視する所見、冠動脈拡大の診断方法を調査した。
  - c. 5 人に 1 人が不全型という現状と運営委員の意見から、診断の手引き改訂を進めるべきと考えられた。改訂作業を
- 実施するにあたり、その方針を関連学会に周知する必要がある。
4. 小児 ANCA 関連血管炎 :  
2017 年 10 月 21 日に第 38 回日本アフェレシス学会学術大会において、シンポジウム「小児領域におけるアフェレシス療法のエビデンス」の中で発表した。小児本疾患におけるアフェレシス療法のエビデンスに関する文献的レビューを行い小児 ANCA 関連血管炎の特徴を検索し、成人例においては RCT、メタアナリシスが存在しているが、小児例は稀であり、現時点で RCT は存在しないことが判明した。
  5. 血管炎症候群治療の手引き作成にあたり EGPA および PAN のワーキンググループに参加した。EGPA ワーキンググループでは臨床個人調査票/重症度分類の見直しも行った。
  6. MPA/GPA ワーキンググループに参画し、臨床個人調査票/重症度分類の見直しを行った。小児患者にも適応できるよう文言・基準を修正した。
- D. 考察 :
1. 各血管炎疾患研究担当者は、上記研究をさらに推し進める。
  2. ホームページを利用した広報活動を展開する。
  3. 小児血管炎に関する公開講座、小児難治性血管炎合同シンポジウムを開催し、小児血管炎のより一層の普及・啓発を目指す。
- E. 結論 :
- 小児血管炎研究体制として各疾患について臨床分科会の中で提案・計画がなされ、順次実施していく予定である。
- F. 健康危険情報  
特になし
- G. 研究発表
1. 論文発表
- 1) Kwon YC, Kim JJ, Yun SW, Yu JJ, Yoon KL,

- Lee KY, Kil HR, Kim GB, Han MK, Song MS, Lee HD, Ha KS, Sohn S, Ebata R, Hamada H, Suzuki H, Ito K, Onouchi Y, Hong YM, Jang GY, Lee JK; Korean Kawasaki Disease Genetics Consortium. : Male-specific association of the FCGR2A His167Arg polymorphism with Kawasaki disease. *PLoS One*. 2017 Sep 8;12(9): e0184248. doi: 10.1371/journal.pone.0184248. eCollection 2017.
- 2) Fukazawa R, Kobayashi T, Mikami M, Saji T, Hamaoka K, Kato H, Suzuki H, Tsuda E, Ayusawa M, Miura M, Ebata R, Kobayashi T, Yashiro M, Ogawa S. : Nationwide Survey of Patients With Giant Coronary Aneurysm Secondary to Kawasaki Disease 1999–2010 in Japan. *Circ J*. 2017 Dec 25;82(1):239–246. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0433.
  - 3) Kato M, Ayusawa M, Watanabe H, Komori A, Abe Y, Nakamura T, Kamiyama H, Takahashi S. : Cardiac function by Three Dimensional Speckle Tracking Imaging and Cytokines in Kawasaki Disease. *Pediatr Int*. 2018 Jan 19. doi: 10.1111/ped.13521.
  - 4) Kamiyama H, Ayusawa M, Ogawa S, Saji T, Hamaoka K. : Transition in Patients With Coronary Artery Lesions After Kawasaki Disease. *Pediatr Int*. 2017 Dec 31. doi: 10.1111/ped.13500. [Epub ahead of print]
  - 5) Komori A, Ayusawa M, Kato M, Nakamura T, Takahashi S. : Congenital complete atrioventricular block with pulmonary hypertension. *Pediatr Int*. 2017 Oct;59(10):1095–1096. doi: 10.1111/ped.13347.
  - 6) Chida A, Inai K, Sato H, Shimada E, Nishizawa T, Shimada M, Furutani M, Furutani Y, Kawamura Y, Sugimoto M, Ishihara J, Fujiwara M, Soga T, Kawana M, Fuji S, Tateno S, Kuraishi K, Kogaki S, Nishimura M, Ayusawa M, Ichida F, Yamazawa H, Matsuoka R, Nonoyama S, Nakanishi T. : Prognostic predictive value of gene mutations in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2017 Jun;32(6):700–707. doi: 10.1007/s00380-016-0920-0. Epub 2016 Nov 24.
  - 7) Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, Ayusawa M, Fukazawa R, Fukushima N, Fuse S, Hamaoka K, Hirono K, Kato T, Mitani Y, Sato S, MD, Shimoyama S, Shiono J, Suda K, Suzuki H, Maeda J, Waki K, and the Z-score Project 2nd Stage (ZSP2) Study Group, Japanese Society of Kawasaki Disease. Association of severity of coronary artery aneurysms in 1006 patients with Kawasaki disease and risk of later coronary events. *JAMA Pdiatr*. 2017 in press.
  - 8) Masuda H, Kobayashi T (Co-1<sup>st</sup> author), Hachiya A, Nakashima Y, Shimizu H, Nozawa T, Ogihara Y, Ito S, Takatsuki S, Katsumata N, Suzuki Y, Takenaka S, Hirono K, Kobayashi T, Suzuki H, Suganuma E, Takahashi K, Saji T, Committee of Survey on Infliximab use for Kawasaki disease. Infliximab for the treatment of refractory Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. *J Pediatr* 2017 in press
  - 9) Yoshida M, Oana S, Masuda H, Ishiguro A, Kato H, Ito S, Kobayashi T, Abe J. Recurrence of Fever After Initial Intravenous Immunoglobulin Treatment in Children With Kawasaki Disease. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017 Feb 1;9922817694459. doi: 10.1177/0009922817694459. [Epub ahead of print]
  - 10) Ide K, Uematsu S, Tetsuhara K, Yoshimura S, Kato T, Kobayashi T. External validation of the PECARN Head Trauma Prediction Rules in Japan. *Acad Emerg Med*. 2017;24:308–14.
  - 11) McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger A, Gewitz M, Baker AL, Jackson MA, Takahashi M, Shah, PB, Kobayashi T, Wu MH, Saji B, Pahl E. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e927–e999.
  - 12) Fukuda S, Ito S, Fujiwara M, Abe J,

- Hanaoka N, Fujimoto T, Katsumori H. Simultaneous development of Kawasaki disease following acute human adenovirus infection in monozygotic twins: A case report. *Pediatr Rheumatol Online J.* 16:15(1):39, 2017
- 13) Nozawa T, Imagawa T, Ito S. Coronary-Artery Aneurysm in Tocilizumab-Treated Children with Kawasaki's Disease. *N Engl J Med.* 377:1894-1896, 2017.
  - 14) Miyamae T, Takei S, Itoh Y, Yamanaka H. Survey of attitudes of non-pediatric rheumatologists among councilors of the Japan College of Rheumatology regarding transitional care. *Mod Rheumatol.* 2017 Nov;27(6):1047-1050. doi: 10.1080/14397595.2017.1285846. Epub 2017 Mar 23.
  - 15) Nakano N, Mori M, Umebayashi H, Iwata N, Kobayashi N, Masunaga K, Imagawa T, Murata T, Kinjo N, Nagai K, Miyoshi M, Takei S, Yokota S, Ishii E. Characteristics and outcome of intractable vasculitis syndrome in children; Nationwide survey in Japan. *Mod Rheumatol.* 2017 Dec 8:1-6, doi: 10.1080/14397595.2017.1404700
  - 16) Nakaoka H, Hirono K, Yamamoto S, Takasaki I, Takahashi K, Kinoshita K, Takasaki A, Nishida N, Okabe M, Ce W, Miyao N, Saito K, Ibuki K, Ozawa S, Adathi Y, Ichida F. MicroRNA-145-5p and microRNA-320a encapsulated in endothelial microparticles contribute to the progression of vasculitis in acute Kawasaki Disease. *Scientific Reports*8(1):1016-1016 (2018. 1)
  - 17) Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Histopathological aspects of cardiovascular lesions in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 21(1):31-35. (2018. 1)
  - 18) 川崎病の最近の動向—川崎病全国調査成績を中心に—. 高橋 啓. *皮膚病診療* 39(5):464-469 (2017. 5)
2. 学会発表
- 1) Hirano D, Ishikawa T, Inaba A, Sato M, Iijima K, Ito S; on behalf of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Characteristics and outcomes of childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A nationwide survey in Japan. The 18<sup>th</sup> International vasculitis and ANCA workshop. Mar 27<sup>th</sup>, 2017, Tokyo
  - 2) Inaba A, Yu Kamigaki Y, Machida A, Machida H, Otani M, Ito S. Rituximab for childhood-onset refractory microscopic polyangiitis. The 18<sup>th</sup> International vasculitis and ANCA workshop. Mar 27<sup>th</sup>, 2017, Tokyo
  - 3) Hirano D, Ishikawa T, Inaba A, Sato M, Iijima K, Ito S. Outcome predictors in childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: clinicopathological analysis in a nationwide Japanese survey. ASN kidney week 2017, Nov. 4<sup>th</sup>, 2017, New Orleans, USA
  - 4) Nakano N, Mori M, Ishii E. Polyarteritis nodosa in children nationwide study of Japan. The 18<sup>th</sup> International vasculitis and ANCA workshop. Mar 27<sup>th</sup>, 2017, Tokyo
  - 5) 渡邊 拓史, 神山 浩, 唐澤 賢祐, 加藤 雅崇, 小森 暁子, 中村 隆広, 神保 詩乃, 鈴木 康之, 松本 直也, 鮎沢 衛, 高橋 昌里: 川崎病冠動脈障害における心臓専用半導体ガンマカメラの有用性. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7月、浜松市
  - 6) 鮎沢 衛, 加藤 雅崇, 小森 暁子, 中村 隆広, 神保 詩乃, 飯田 亜希子, 阿部 百合子, 渡邊 拓史, 神山 浩: 過去30年間の学校管理下における川崎病既往者の突然死. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7月、浜松市
  - 7) 神保 詩乃, 鮎沢 衛, 加藤 雅崇, 小森 暁子, 中村 隆広, 神山 浩, 高橋 昌里: 3D スペックルトラッキング法による正常小児の左房機能評価. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7月、浜松市
  - 8) 神山 浩, 鮎沢 衛, 渡邊 拓史, 飯田 亜希子, 加藤 雅崇, 小森 暁子, 阿部 百合子, 中村 隆広, 神保 詩乃, 唐澤 賢祐, 高橋 昌里: CTによる心筋血流予備量比の川崎病冠動脈障害への応用について. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7月、浜松市
  - 9) 加藤 雅崇, 神山 浩, 唐澤 賢祐, 飯田

- 亜希子, 渡邊 拓史, 小森 暁子, 阿部 百合子, 中村 隆広, 神保 詩乃, 鮎沢 衛: 小児薬物負荷心筋血流イメージングにおけるアデノシン製剤の安全性. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7 月、浜松市
- 10) 中村 隆広, 飯田 亜希子, 加藤 雅崇, 渡邊 拓史, 小森 暁子, 阿部 百合子, 市川 理恵, 神保 詩乃, 松村 昌治, 神山 浩, 鮎沢 衛: 心移植待機の拘束型心筋症 2 例における内科治療の比較検討. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7 月、浜松市
- 11) 小栗 真人, 堀 香織, 中村 常之, 鮎沢 衛. 学校心臓一次検診における全例心エコー検査導入の有用性と実行可能性について. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7 月、浜松市
- 12) 鮎沢 衛, 飯田 亜希子, 加藤 雅崇, 小森 暁子, 中村 隆広, 神保 詩乃, 神山 浩, 高橋 昌里: ワークショップ「川崎病はなぜ増え続けているのか」. 臨床的考察. 第 37 回日本川崎病学会学術集会、2017 年 10 月、東京
- 13) 小森 暁子, 能登 信孝, 渡邊 拓史, 加藤 雅崇, 中村 隆広, 神山 浩, 鮎沢 衛: 頸動脈エコーによる冠動脈リモデリング評価: 川崎病遠隔期例での検討. 第 37 回日本川崎病学会学術集会、2017 年 10 月、東京
- 14) 加藤 雅崇, 神山 浩, 唐澤 賢祐, 飯田 亜希子, 渡邊 拓史, 小森 暁子, 阿部 百合子, 中村 隆広, 神保 詩乃, 鮎沢 衛, 高橋 昌里: 川崎病冠動脈障害を合併した小児への薬物負荷心筋血流イメージングにおけるアデノシン製剤の安全性. 第 37 回日本川崎病学会学術集会、2017 年 10 月、東京
- 15) 神田祥一郎, 三浦健一郎, 服部元史: ANCA 関連血管炎、シンポジウム「小児領域におけるアフェレシス療法のエビデンス」. 第 38 回日本アフェレシス学会学術大会、2017 年 10 月、浦安
- 16) 平野大志, 石川智朗, 稲葉彩, 佐藤舞, 飯島一誠, 伊藤秀一. 小児期発症 ANCA 関連血管炎の臨床的特徴と予後 全国調査の結果より 第 52 回日本小児腎臓病学会学術集会、2017 年 6 月、東
- 17) 伊藤秀一, 平野大志, 石川智朗, 佐藤舞, 稲葉彩, 飯島一誠. 小児期発症 ANCA 関連血管炎の臨床的特徴と予後の解析: 本邦全国調査報告 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、2017 年 10 月、京都
- 18) 西村謙一, 大原亜沙実, 野澤智, 原良紀, 伊藤秀一. 難治性 IgA 血管炎に対する免疫グロブリン療法の有効性と安全性の検討 第 120 回日本小児科学会学術集会、2017 年 4 月、東京
- 19) 西村謙一, 大原亜沙実, 服部成良, 野澤智, 原良紀, 伊藤秀一. 当科における小児期発症高安動脈炎 17 例の臨床的解析 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、2017 年 10 月、京都
- 20) 伊奈真一郎, 西村謙一, 清水博之, 大原亜沙実, 原良紀, 野澤智, 伊藤秀一. インフリキシマブを単回投与した川崎病患者におけるツベルクリン反応の意義 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、2017 年 10 月、京都
- 21) 西村謙一, 大原亜沙実, 服部成良, 野澤智, 原良紀, 鉾碯竜範, 伊藤秀一. 川崎病と診断された全身型若年性特発性関節炎患者の特徴と群馬スコア 第 37 回日本川崎病学会・学術集会、2017 年 10 月、東京
- 22) 鈴木孝典, 田野島玲大, 小林徹, 伊藤秀一, 石黒精. 川崎病に対する抗血小板薬の効果に関する系統的レビュー 第 37 回日本川崎病学会・学術集会、2017 10 月、東京
- 23) 伊奈真一郎, 西村謙一, 清水博之, 大原亜沙実, 服部成良, 野澤智, 原良紀, 鉾碯竜範, 伊藤秀一.  $\gamma$  グロブリン療法不応川崎病患者におけるツベルクリン反応 第 37 回日本川崎病学会・学術集会、2017 10 月、東京
- 24) 鉾碯竜範, 青木晴香, 正本雅斗, 中野裕介, 渡辺重朗, 大原亜沙実, 服部成良, 西村謙一, 原良紀, 伊藤秀一. Infliximab/血漿交換による段階的治療開始以降に巨大冠動脈瘤を残した症例を検証する 第 37 回日本川崎病学会・学術集会、2017 10 月、東京
- 25) 加藤善平, 小野山さかの, 古野憲司, 山口亮介, 松岡良平, 水野由美, 緒方啓人, 西

- 村謙一，伊藤秀一，原寿郎．川崎病不全型の経過中に MRSA 化膿性肩関節炎、薬剤による多臓器障害を伴う汎血球減少症を発症し、複雑な病態となった一例 第 37 回日本川崎病学会・学術集会、2017 10 月、東京
- 26) 中野直子．本邦における小児期発症結節性多発動脈炎の全国調査 第 27 回日本小児リウマチ学会、2017 年 10 月、京都
- 27) 佐藤若菜，横内幸，大原関利章，榎本泰典，高橋 啓．川崎病における大型血管の組織学的変化 第 22 回日本血管病理研究会、2017. 11、東京
- 28) 佐藤若菜，横内幸，大原関利章，榎本泰典，竹田幸子，高橋啓．川崎病における大型血管に対する組織学的検討 第 37 回日本川崎病学会・学術集会、2017. 10、東京
- 29) 大原関利章，清水智佐登，横内幸，榎本泰典，佐藤若菜，竹田幸子，三浦典子，大野尚仁，Jane C. Burns，高橋啓．カンジダ細胞壁由来糖蛋白誘導系統的血管炎モデルにおけるサイトカインの検討 第 37 回日本川崎病学会・学術集会、2017. 10、東京
- 30) 高橋啓 ベンチからベッドを目指す川崎病の病理研究 第 13 回静岡川崎病研究会、2017. 8、静岡
- 31) 佐藤 若菜，横内 幸，大原関 利章，榎本 泰典，竹田 幸子，高橋 啓，直江 史郎 川崎病における大動脈の組織学的検討 第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2017. 7、静岡
- 32) 横内幸，大原関利章，佐藤若菜，榎本泰典，竹田幸子，伊原文恵、直江史郎、高橋啓 川崎病における大動脈の病理組織学的変化 第 106 回日本病理学会総会、2017. 4、東京
- 33) 大原関利章，横内 幸，榎本泰典，佐藤若菜，竹田幸子，伊原文恵，石橋健一，三浦典子，大野尚仁，高橋 啓 カンジダ細胞壁多糖誘導マウス系統的血管炎モデルにおけるデクチンの役割 第 106 回日本病理学会総会、2017. 4、東京
- 34) 大原関利章，佐藤若菜，竹田幸子，横内幸，榎本泰典，伊原文恵，高橋啓 皮膚の血管炎-結節性多発動脈炎 (PAN) 型の血管炎を中心に- 第 106 回日本病理学会総会、2017. 4、東京
- H. 知的財産権の出願・登録  
なし