

別添3

Ⅱ. 総括研究報告

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

難治性血管炎に関する研究

研究代表者 針谷正祥 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座 特任教授

研究要旨 【目的】難治性血管炎疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン（CPG）等の作成・評価・改訂に資する研究を実施し、難治性血管炎の医療水準の更なる向上と患者支援体制充実を図る

【方法】班内に5つの分科会を設置し、各分科会長を中心に3年度計画の2年度目の研究課題を実施した。

【結果】当班が担当する指定難病9疾患の診断基準、重症度分類について、関連3学会から承認を得た。「血管炎診療ガイドライン2107」を2018年3月に日本循環器学会で公表し、同学会のwebsiteで閲覧可能となった（日本循環器学会との共同研究）。大型血管炎臨床分科会では、高安動脈炎の厚労省診断基準を修正し、指定難病検討会で承認された。臨床個人調査票/重症度分類の見直し、大型血管炎の前向き・後ろ向きレジストリ研究（AMED血管炎班との共同研究）、全国疫学調査（難病疫学班との共同研究）、臨床調査個人票解析を進めた。中・小型血管炎臨床分科会では、ANCA関連血管炎診療ガイドライン2017の承認を3学会から得て、Mindsのwebsiteに掲載された。臨床個人調査票/重症度分類の見直し、臨床調査個人票解析、小児本疾患におけるアフレシス療法のエビデンスに関する文献的レビュー、AAV以外の中・小型血管炎に関するMinds形式の治療ガイドの策定、川崎病診断の手引き（診断基準）改訂（川崎病学会との共同研究）を進めた。横断研究分科会では難治性血管炎市民公開講座（平成30年1月14日、大阪市、梅田）を開催し、関連学会の総会・学術集会における合同シンポジウム提案・開催を進めた。臨床病理分科会では、血管炎病理診断コンサルテーションの一般受付を開始し、累計8例についてコンサルテーション業務を実施した。国際研究分科会では、DCVAS、PEXIVAS、肺限局型血管炎の検討（びまん性肺疾患に関する調査研究班との共同研究）を実施した。これらの研究成果によって、難治性血管炎の医療水準の均てん化と更なる向上がもたらされることが期待される。

研究分担者

針谷正祥（東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座リウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 特任教授）、石津明洋（北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野 教授）、要伸也（杏林大学医学部第一内科学（腎臓・リウマチ膠原病内科学）教授）、高崎芳成（順天堂大学医学部膠原病内科/膠原病・リウマチ学 特任教授）、中岡良和（国立循環器病研究センター血管生理学部 部長）、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）、赤澤宏（東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 講師）、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）、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）、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／東京医科歯科大学医学部附属病院循環制御内科 院長/特命教授）、猪原登志子（京都府立医科大学研究開発・質管理向上統合センター 講師）、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)、勝又康弘(東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座 講師)、川上民裕(東北医科薬科大学皮膚科学教室 主任教授)、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)、河野肇(帝京大学医学部内科学講座 教授)、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 教授)、佐伯圭吾(奈良県立医科大学疫学・予防医学講座 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)、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)、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)、高橋啓(東邦大学医学部病院病理学講座 教授)、竹内勤(慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授)、田中榮一(東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座 准教授)、種本和雄(川崎医科大学心臓血管外科 教授)、田村直人(順天堂大学医学部膠原病内科 教授)、土屋尚之(筑波大学医学医療系分子遺伝疫学 教授)、土橋浩章(香川大学医学部血液免疫呼吸器内科学講座 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)、中村好一(自治医科大学公衆衛生学部門 教授)、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)、新納宏昭(九州大学大学院医学研究科医学教育学 教授)、長谷川均(愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学 特任教授)、原淵保明(旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室 教授)、坂東政司(自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 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)、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)、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)、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)、宮崎龍彦(岐阜大学医学部附属病院病理部 臨床教

授)、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)、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)

A. 研究目的

難治性血管炎疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン(CPG)等の作成・評価・改訂に資する研究を実施し、難治性血管炎の医療水準の更なる向上と患者支援体制充実を図る。

B. 研究方法

研究代表者は全体計画策定、進捗管理、各分科会間調整を行い、分科会長を任命した。レジストリデータ(RD)収集には臨床系全分担者・協力者が参した。

1) 中・小型血管炎臨床分科会

平成 29 年度に編成したワーキンググループが中心となり、MPA および GPA 以外の疾患の Minds 準拠の診療の手引き作成を開始した。CPG、重症度分類の関連学会での承認を関連学会に依頼。診療ガイドライン(CPG)および重症度分類評価のための患者レジストリデータを AMED「難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究班」と合同で収集した。川崎病学会と共同で川崎病の診療ガイドライン改訂作業を継続。

2) 大型血管炎臨床分科会

血管炎診療ガイドライン 2017、診断基準、重症度分類の関連学会での承認を依頼。平成 27 年度から実施中の高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の後ろ向き・前向き登録研究の登録を推進し、AMED 班と合同で解析。

3) 臨床病理分科会

病理診断コンサルテーションシステムの一般公開、運用を継続。血管炎病理学的所見における未解明問題(巨細胞性動脈炎の大型血管病変、AAV の上気道生検組織の病理学的特徴、結節性多発動脈炎の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違)の検討を継続。

4) 国際協力分科会

欧米の血管炎研究グループ (EUVAS、VCRC) と協力し、新たな国際共同研究参加を検討した。びまん性肺疾患に関する調査研究班と合同で、肺限局型血管炎国際ワーキンググループ会議を開催した。

5) 横断協力分科会

市民公開講座を開催。関連学会との合同シンポジウム、本研究班ホームページの充実・活用を推進した。

6) 小児科領域の血管炎に関する検討

小児高安動脈炎、ANCA 関連血管炎、川崎病の検討を継続した。

(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を遵守して実施した。

C. 研究結果

以下に分科会別に研究結果の概要を示す。詳細は各分科会長の報告書を参照。

(1) 大型血管炎臨床分科会：高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、バージャー病については、「血管炎診療ガイドライン 2017」を 2018 年 3 月に日本循環器学会で公表し、日本循環器学会、日本リウマチ学会を含む 13 団体の承認を得た。また、診断基準および重症度分類が関連学会で承認された。高安動脈炎の診断基準修正案が指定難病検討委員会で承認された。バージャー病臨床調査個人票

(2013-14 年度新規患者) を解析し、人口統計学的特徴、臨床的特徴、罹患血管部位、重症度分類などについて検討した。後ろ向きレジストリ研究では、高安動脈炎 129 例、巨細胞性動脈炎 145 例、前向きレジストリ研究では、高動脈炎 62 例、巨細胞性動脈炎 102 例を集積し、臨床症状、罹患血管部位、アウトカムを解析した。難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班と連携し、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の全国疫学調査の一次調査を実施した。高安動脈炎臨床調査個人票 (2013 年度の新規 211 人、更新 2,584 人を対象) を解析し、人口統計学的特徴、罹患期間、重

症度分類について検討した。高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査を開始した。小児期発症高安動脈炎患者・保護者に向けた疾患・治療説明書 (パンフレット) の作成を開始した。

(2) 中・小型血管炎臨床分科会：

① 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (GCA) については、ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017 の承認が関連する各学会から得られた。診断基準および重症度分類が関連学会で承認された。ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017 の評価を Minds で実施して頂き、Minds の website に掲載された。臨床調査個人票 (2012-14 年度新規患者) を解析し、人口統計学的特徴、臨床的特徴、治療内容、重症度分類などについて検討した。

② 結節性多発動脈炎 (PAN)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA)、悪性関節リウマチ (MRA) については、「血管炎診療ガイドライン 2017」日本循環器学会で公表し、日本循環器学会、日本リウマチ学会を含む 13 団体の承認を得た。診断基準および重症度分類が関連学会で承認された。これらの疾患の Minds 形式の治療ガイドの策定は、CQ を作成し、系統的レビュー (SR) を開始した。PAN および MRA に関しては、臨床調査個人票を解析し、人口統計学的特徴、臨床的特徴、治療内容、重症度分類などについて検討した。

③ 原発性抗リン脂質抗体症候群 (APS) については、「血管炎診療ガイドライン 2017」日本循環器学会で公表し、日本循環器学会、日本リウマチ学会を含む 13 団体の承認を得た。診断基準および重症度分類が関連学会で承認された。Minds 形式の治療ガイドの策定は、CQ を作成し、系統的レビュー (SR) を開始した。

④ 川崎病については、川崎病診断の手引き (診断基準) の第 3 案の審議が終了し、本年度末までに最終案を固めて、改訂第 6 版として公表する。

(3) 横断研究協力分科会では、研究班 webpage での血管炎に関する情報を適宜拡充し、

平成 29 年 4 月から継続して提供中である。東京都での大型血管炎市民公開講座の開催（平成 30 年 9 月 2 日）、福岡市での難治性血管炎市民公開講座（平成 31 年 2 月 16 日）の開催。関連学会、団体との合同シンポジウム等として、以下を企画・協賛・協力した。

① 第 38 回日本川崎病学会市民公開講座の後援（平成 30 年 11 月 17 日）

② 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会（会長：横浜市立大学 齊藤知行）

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」

③ 第 117 回日本皮膚科学会総会

2018 年 6 月 3 日 シンポジウム 4「内科医・小児科医・病理医を招いた血管炎シンポジウム」

④ 第 57 回日本鼻科学会（会長 旭川医大 原渕保明）

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」

⑤ 第 38 回日本サルコイドーシス/肉芽種性疾患学会総会

2018 年 11 月 2 日 ANCA 関連血管炎診療の進歩病変を中心に

⑥ 第 38 回日本川崎病学会学術集会

2018 年 11 月 16 日 小児難治性血管炎合同シンポジウム

（4）臨床病理分科会では、血管炎病理診断コンサルテーションの一般受付を平成 29 年 4 月から開始し、合計 20 件（平成 30 年度は 12 件）についてコンサルテーション業務を実施した。GCA 患者の大型血管病変の手術標本あるいは剖検標本を有する症例が 4 例確認できた。今後病理組織標本を収集、解析する。ANCA 関連血管炎上気道生検組織の病理学的特徴を対照症例（慢性副鼻腔炎、慢性中耳炎、喉頭肉芽腫）と定性的、半定量的に比較・検討した。

（5）国際協力分科会では、2018 年 8 月にびまん性肺疾患に関する調査研究班と当班の合同主

催により、Dr. Specks と Dr. Flores-Suarez を招請し、PLV working group 国際会議を東京で開催した。国際協力分科会では、原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための国際共同研究に参加し、19 施設から 196 症例を登録した。新規国際共同研究(V-PREG)への参加準備を継続。

D. 考察

難治性血管炎の医療水準の更なる向上と患者支援体制充実を目的として、5つの分科会で研究を実施した。各分科会で研究課題が効率的に実施され、研究計画書で予定した成果を着実に得ることができた。

今年度も 2 回の市民公開講座を主催し、血管炎診療に関する最新情報を提供し、多くに患者および家族の方にご参加頂いた。来年度以降も血管炎に関する情報提供を行い、患者支援体制を充実させたい。

EGPA、PAN、MRA、APS の治療ガイド作成については、ワーキンググループの検討が本格化し、システマティックレビューが進んでいる。計画の微修正を行いつつ、来年度中の完成を目指して検討を継続する方針である。

血管炎は複数の診療科が関与する疾患であり、関連する学術団体も多岐に亘る。今回初めて、診断基準、重症度分類の関連学術団体での承認を依頼し、全ての関連学会から回答が得られた。

肺限局型血管炎に関する国際ワーキンググループ会議をびまん性肺疾患に関する調査研究班との共同研究として開催した意義は大きい。本研究分野は日本がリード可能な領域であり、来年度以降も引き続き国際協力分科会が中心となって本研究を継続する。

E. 結論

当班の研究活動を継続することにより、難治性血管炎の医療水準の更なる向上と患者支援体制充実を図ることが可能になる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Nakaoka Y. Response to: 'Aortic ulceration in a tocilizumab-treated patient with Takayasu arteritis' by Liebling et al. *Ann Rheum Dis.* annrheumdis-2018-214239; DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214239
- 2) Kim KH, Nakaoka Y, Augustin HG, Koh GY. Myocardial Angiopietin-1 Controls Atrial Chamber Morphogenesis by Spatiotemporal Degradation of Cardiac Jelly. *Cell Reports.* 23, 2455-2466, 2018
- 3) Terao C, Yoshifuji H, Matsumura T, Naruse TK, Ishii T, Nakaoka Y, Kirino Y, Matsuo K, Origuchi T, Shimizu M, Maejima Y, Amiya E, Tamura N, Kawaguchi T, Takahashi M, Setoh K, Ohmura K, Watanabe R, Horita T, Atsumi T, Matsukura M, Miyata T, Kochi Y, Suda T, Tanemoto K, Meguro A, Okada Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayamada S, Saito K, Kuwana M, Mizuki N, Tabara Y, Ueda A, Komuro I, Kimura A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Genetic determinants and an epistasis of LILRA3 and HLA-B*52 in Takayasu arteritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 115(51):13045-13050, 2018
- 4) Tamura N, Maejima Y, Matsumura T, Vega RB, Amiya E, Ito Y, Shiheido-Watanabe Y, Ashikaga T, Komuro I, Kelly DP, Hirao K, Isobe M. Single-Nucleotide Polymorphism of the MLX gene is Associated with Takayasu Arteritis. *Circ Genom Precis Med.* 2018 Oct;11(10): e002296.
- 5) Yoshikawa T, Obayashi K, Miyata K, Nishi T, Ueda T, Kurumatani N, Saeki K, Ogata N. Diminished Circadian Blood Pressure Variability in Elderly Individuals with Nuclear Cataract: Cross-Sectional Analysis in the HEIJO-KYO Cohort. *Hypertension Res.* 42, 204-210, 2019
- 6) Asai Y, Obayayashi K, Oume M, Ogura M, Takeuchi K, Yamagami Y, Tai Y, Kurumatani N, Saeki K. Farming Habit, Light Exposure, Physical Activity, and Depressive Symptoms: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort. *J Affect Disord.* 241, 235-24, 2018.
- 7) Obayashi K, Yamagami Y, Iwamoto J, Kurumatani N, Saeki K. Gender Differences in the Relationships between Chronic Kidney Disease, Asymmetric Dimethylarginine, and Sleep Quality: The HEIJO-KYO Cohort. *Nitric Oxide.* 79, 25-39, 2018.
- 8) Ueda S, Akahoshi M, Takeda A, Inoue Y, Omoto A, Ayano M, Kimoto Y, Mitoma H, Arinobu Y, Niuro H, Tsukamoto H, Horiuchi T, Hikita SI, Fukuhara T, Ishibashi T, Sonoda KH, Akashi K: Long-term efficacy of infliximab treatment and the predictors of treatment outcomes in patients with refractory uveitis associated with Behcet's disease. *Eur J Rheumatol.* 2018 Mar;5(1):9-15
- 9) Fukui S, Kuwahara-Takaki A, Ono N, Sato S, Koga T, Kawashiri SY, Iwanaga N, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Migita K, Arinobu Y, Niuro H, Tada Y, Akashi K, Maeda T, Kawakami A: Serum levels of fibroblast growth factor-2 distinguish Takayasu arteritis from giant cell arteritis independent of age at diagnosis. *Sci Rep.* 2019 Jan24;9(1):688.

doi:10.1038/s41598-018-36825-y.

- 10) Okada M, Suemori K, Takagi D, Teraoka M, Yamada H, Ishizaki J, Matsumoto T, Hasegawa H, Hato N. The treatment outcomes of rituximab for intractable otitis media with ANCA-associated vasculitis. *Auris Nasus Larynx*. 46 (1), 38-42, 2019
- 11) Hasegawa H, Matsumoto T. Mechanisms of Tolerance Induction by Dendritic Cells In Vivo. *Front Immunol*. 9, 350, 2018
- 12) 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*. 45(4), 521-528, 2018
- 13) Miyata T, Higashi Y, Shigematsu H, Origasa H, Fujita M, Matsuo H, Naritomi H, Matsuda H, Nakajima M, Yuki S, Awano H. *Angiology* 2018. doi: 10.1177/0003319718814351.
- 14) Yoshifuji H. Pathophysiology of large vessel vasculitis and utility of interleukin-6 inhibition therapy. *Mod Rheumatol*. 29(2), 287-293, 2019
- 15) Endo Y, Abe Y, Kawano S, Ando T, Sakamoto K, Tamura N: The association between absence of abdominal pain and mortality in lower intestinal perforation in patients with autoimmune rheumatic diseases. *BioMed Res Int*, 2019.
- 16) Fujieda Y, Amengual O, Atsumi T: Pathogenic role of antiphospholipid antibodies: an update. *Lupus*, in press
- 17) Harigai M, Tsutsumino M, Takada H, Nagasaka K: Molecular targeted therapies for microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Korean J Intern Med*, 2019 [Epub ahead of print], [Epub ahead of print]
- 18) Hisada R, Kato M, Ohnishi N, Sugawara E, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Yasuda S, Atsumi T: Antiphospholipid score is a novel risk factor for idiopathic osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, in press.
- 19) Kanda M, Atsumi T: Thrombopoietin mimetics for systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibodies should be discussed separately. *Lupus*, in press.
- 20) Kato M, Hisada R, Atsumi T: Clinical profiles and risk assessment in patients with antiphospholipid antibodies. *Expert Rev Clin Immunol*, in press.
- 21) Kawazoe M, Kaneko K, Shikano K, Kusunoki N, Nanki T, Kawai S: Glucocorticoid therapy causes contradictory changes of serum Wnt signaling-related molecules in systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 37:2169-2178, 2018.
- 22) Masuda H, Kobayashi T, Takahashi K, et al., Committee of Survey on Infliximab use for Kawasaki disease: Infliximab for the treatment of refractory Kawasaki disease: A nationwide survey in Japan. *J Pediatr* 195:115-120, 2018.
- 23) Miyabe C, Miyabe Y, Komiya T, Takahashi K, et al. : A sphingosine 1-phosphate receptor agonist ameliorates animal model of

- vasculitis. *Inflamm Res* 66:335–340, 2017.
- 24) Nakaoka H, Hirono K, 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: 1016, 2018.
- 25) Ohnishi N, Fujieda Y, Hisada R, Nakamura H, Kato M, Oku K, Amengual O, Yasuda S, Atsumi T: Efficacy of dual antiplatelet therapy for preventing recurrence of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, in press.
- 26) Shibata A, Kurasawa T, Okada Y, Chino K, Saito S, Okuyama A, Takei H, Sakai R, Kondo T, Amano K: Successful treatment with tocilizumab monotherapy for Takayasu arteritis developing during infliximab therapy in a patient with ulcerative colitis. *Mod Rheumatol Case Rep* 2:174–176, 2018.
- 27) Masuoka S, Kusunoki N, Takamatsu R, Takahashi H, Kazuaki Tsuchiya, Shinichi Kawai, Toshihiro Nanki: Epstein-Barr virus infection and variants of Epstein-Barr nuclear antigen-1 in synovial tissues of rheumatoid arthritis. *PLoS One* 13, e0208957, 2018.
- 28) Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. : Histopathological aspects of cardiovascular lesions in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 21:31–35, 2017.
- 29) Hirose W, Harigai M, Uchiyama T, et al. : Low body mass index and lymphocytopenia associate with *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 29,105–112, 2019.
- 30) Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sugiyama H, Sada K, et al., For the Research Committee of Intractable Renal Disease and the Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan, Histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a nationwide Japanese prospective 2-year follow-up cohort study. *Clin Exp Nephrol*, <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1656-1>, 2018.
- 31) Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, Kaji A, Miyahara H, Kaname S, Horiuchi T: A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. *Allergy* 2018; 73:2244–2247.
- 32) Essential points from evidence-based clinical practice guidelines for chronic kidney disease 2018. Japanese Society of Nephrology. *Clin Exp Nephrol* 23:1–15, 2019.
- 33) Floege J, et al., conference participants: Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019;95:268–280.
- 34) Rovin BH, et al., conference participants: Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019;95:281–295.
- 35) 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* 39(4): e257–e262, 2018.
- 36) 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* 138(4): 328–330, 2018.
- 37) Nishioka Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. CD1d-restricted type II NKT cells reactive with endogenous hydrophobic peptides. *Front Immunol* 9: 548, 2018.
- 38) Mori A, Nishioka Y, Yamada M, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Honma N, Moriyama T, Ishizu A. Brain-derived neurotrophic factor induces angiogenin secretion and nuclear translocation in human umbilical vein endothelial cells. *Pathol Res Pract* 214(4): 521–526, 2018.
- 39) Shida, H, Hashimoto N, Kusunoki Y, Hattanda F, Ogawa Y, Hayashi T, Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Anti-neutrophil extracellular trap antibody in a patient with relapse of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a case report. *BMC Nephrol* 19(1): 145, 2018.
- 40) 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* 57(18): 2739–2745, 2018.
- 41) Nishioka Y, Sonoda T, Shida H, Kusunoki Y, Hattanda F, Tanimura S, Uozumi R, Yamada M, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. Detection of autoreactive type II NKT cells: a pilot study of comparison between healthy individuals and patients with vasculitis. *Cytometry A* 93(11): 1157–1164, 2018.
- 42) Morita S, Nakamaru Y, Nakazawa D, Suzuki M, Hoshino K, Fukuda A, Hattanda F, Kusunoki–Watanabe K, Tomaru U, Ishizu A, et al. The diagnostic and clinical utility of the myeloperoxidase–deoxyribonucleic acid complex as a biomarker in otitis media with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Otol Neurotol* 40(2): e99–e106, 2019.
- 43) Tomaru U, Konno S, Miyajima S, Kimoto R, Onodera M, Kiuchi S, Murata S, Ishizu A, et al. Restricted Expression of the Thymoproteasome Is Required for Thymic Selection and Peripheral Homeostasis of CD8+ T Cells. *Cell Rep* 26(3): 639–651. e2, 2019.
- 44) Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 15(2): 91–101, 2019.
- 45) Kawauchi M, Watanabe T, Hattori T, Suzuki A, Ishizu A, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis mimicking peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *Sand J Rheumatol* 48(2): 171–172, 2019.

- 46) Masuda S, Nonokawa M, Futamata E, Nishibata Y, Iwasaki S, Tsuji T, Hatanaka, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Kawakami T, Atsumi T, Ishizu A. The formation and disordered degradation of neutrophil extracellular traps in necrotizing lesions of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Am J Pathol* 189(4): 839-846, 2019.
- 47) Watanabe T, Marumo Y, Ishizu A. Retinal vasculitis in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* (in press)
- 48) Hattanda F, Nakazawa D, Watanabe-Kusunoki K, Kusunoki Y, Shida H, Masuda S, Nishio S, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. The presence of anti-neutrophil extracellular trap antibody in patients with microscopic polyangiitis. *Rheumatology* (in press)
- 49) Harigai M, Nagasaka K, Amano K, Bando M, Dobashi H, Kawakami T, et al. 2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* 13:1-29, 2018.
- 50) 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* 47(6): 509-510, 2018.
- 51) Morishima T, Mizutani Y, Takahashi T, Miyazaki T, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) with vasculitis. *J Dermatol* 45(5): e98-e99, 2018.
- 52) Hattori Y, Miyazaki T, et al. Subcutaneous nodule at the sacral region as a rare skin manifestation of dialysis-related amyloidosis. *Ther Apher Dial* 22(6): 674-676, 2018.
- 53) Watanabe T, Kanda M, Fukaya S, Ogawa Y, et al. Rapidly progressive glomerulonephritis caused by overlap syndrome of IgG4-related tubulointerstitial nephritis and myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated necrotising glomerulonephritis. *Clin Exp Rheumatol* 36 Suppl 111(2): 172-173, 2018.
- 54) Omoteyama K, Sato T, Arito M, Sato M, Suematsu N, Kurokawa MS, et al. Effects of salazosulfapyridine on the profile of cell surface proteins, revealed by biotinylation of cell surface proteins and 2-dimensional electrophoresis. *Biochim Biophys Acta* 18: 30074-30078, 2018.
- 55) Tsuno H, Arito M, Suematsu N, Sato T, Hashimoto A, Matsui T, Omoteyama K, Sato M, Okamoto K, Tohma S, Kurokawa MS, et al. A proteomic analysis of serum-derived exosomes in rheumatoid arthritis. *BMS Rheumatology* 2: 35, 2018.
- 56) Fukunaga M, Nagahama K, Aoki M, Shimizu A Hara S, Matsunaga A, Muso E, et al. Membranous nephropathy-like apolipoprotein E deposition disease with apolipoprotein E Toyonaka (Ser197Cys) and a homozygous apolipoprotein E2/2. *Case Rep Nephrol Dial* 8(1): 45-55. 2018.
- 57) Handa T, Kakita H, Tateishi Y, Endo T, Suzuki H, Katayama T, Tsukamoto T, Muso E. The features in IgA-dominant infection-related glomerulonephritis distinct from IgA nephropathy: a single-center study. *Clin Exp Nephrol* 22(5): 1116-1127, 2018.

- 58) Hirashima H, Komiya T, Toriu N, Hara S, Matsunaga A, Saito T, Muso E. A case of nephrotic syndrome showing contemporary presence of apolipoprotein E2 homozygote glomerulopathy and membranous nephropathy- like findings modified by apolipoprotein E Toyonaka. *Clin Nephrol Case Stud* 6: 45-51. 2018.
- 59) Yagita M, Hata S, Miyata H, Kakita H, Tsukamoto T, Muso E, et al. Systemic lupus erythematosus associated with ovarian cancer. *Intern Med* 58(5): 731-735, 2019.
- 60) 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* 45(4):521-528, 2018.
- 61) Watanabe H, Sada KE, Matsumoto Y, Harigai M, Amano K, Dobashi H, Fujimoto S, Usui J, Yamagata K, Atsumi T, Banno S, Sugihara T, Arimura Y, Matsuo S, Makino H; For Japan Research Committee of the Ministry of Health Labour, Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS) Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health Labour, Welfare of Japan: Association between reappearance of myeloperoxidase- antineutrophil cytoplasmic antibody and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Subgroup analysis of nationwide prospective cohort studies. *Arthritis Rheumatol* 70(10):1626-1633, 2018.
- 62) Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sugiyama H, Sada KE, Muso E, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Kobayashi M, Saito T, Ito T, Hirawa N, Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, Arimura Y, Makino H, Matsuo S; Research Committee of Intractable Renal Disease and the Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan: Histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody- associated glomerulonephritis in a nationwide Japanese prospective 2-year follow-up cohort study. *Clin Exp Nephrol* 23:387-394, 2019.
- 63) Homma S, Bando M, Azuma A, Sakamoto S, Sugino K, Ishii Y, Izumi S, Inase N, Inoue Y, Ebina M, Ogura T, Kishi K, Kishaba T, Kido T, Gemma A, Goto Y, Sasaki S, Johkoh T, Suda T, Takahashi K, Takahashi H, Taguchi Y, Date H, Taniguchi H, Nakayama T, Nishioka Y, Hasegawa Y, Hattori N, Fukuoka J, Miyamoto A, Mukae H, Yokoyama A, Yoshino I, Watanabe K, on behalf of the Ministry of Health, Labour and Welfare, the Study Group on Diffuse Pulmonary Disorders, Scientific Research/Research on Intractable Diseases, and Japanese Respiratory Society : Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory investigation*, 56:268-291, 2018.
- 64) Harigai M, Nagasaka K, Amano K, Bando M, Dobashi H, Kawakami T, Kishibe K, Murakawa Y, Usui J, Wada T, Tanaka E, Nango E,

Nakayama T, Tsutsumino M, Yamagata K, Homma S, Arimura Y : 2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* 29(1):20-30, 2019.

- 65) Nagasaka K, Harigai M, Hagino N, Hara A, Horita T, Hayashi T, Itabashi M, Ito S, Katsumata Y, Kawashima S, Naniwa T, Sada K, Nango E, Nakayama T, Tsutsumino M, Yamagata K, Homma S, Arimura Y : Systematic Review and Meta-analysis for 2017 Clinical Practice Guidelines of the Japan Research Committee for Intractable Vasculitis Syndrome of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for the Management of ANCA-associated Vasculitis. *Mod Rheumatol* 29(1):119-129, 2019.
- 66) Suzuki A, Sakamoto S, Kurosaki A, Kurihara Y, Satoh K, Usui Y, Nanki T, Arimura Y, Makino H, Okada Y, Harigai M, Yamagata K, Sugiyama H, Dobashi H, Ishizu A, Tsuboi N, Usui J, Sada Ken-ei, Homma S: Chest high-resolution CT findings of

microscopic polyangiitis: A Japanese first nationwide prospective cohort study.

AJR 213:1- 11, 2019 • Nawata K, Nakamura J, Ikeda K, Furuta S, Nakajima H, Ohtori S, Hagiwara S, Wako Y, Miura M, Kawarai Y, Sugano M, Yoshino K, Orita S, Inage K, Akazawa T: Transitional changes in the incidence of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients: focus on immunosuppressant agents and glucocorticoids. *Rheumatology (Oxford)* 57(5):844-849, 2018.

- 67) Saku A, Furuta S, Hiraguri M, Ikeda K, Kobayashi Y, Kagami SI, Kurasawa K, Matsumura R, Nakagomi D, Sugiyama T, Umibe T, Watanabe N, Nakajima H: Longterm Outcomes of 188 Japanese Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *J Rheumatol* 45(8):1159-1166, 2018.

H. 知的財産権の出願・登録
なし