

## Ⅱ. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患政策研究事業  
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 教授
研究分担者	要 伸也	杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科学教室 教授
研究分担者	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
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
研究分担者	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
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 教授
研究分担者	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
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
研究分担者	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
研究分担者	田村 直人	順天堂大学大学院医学研究科 教授
研究分担者	土橋 浩章	香川大学医学部血液免疫呼吸器内科 准教授
研究分担者	長坂 憲治	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 非常勤講師
研究分担者	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
研究分担者	南木 敏宏	東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 教授
研究分担者	原淵 保明	旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室 教授
研究分担者	坂東 政司	自治医科大学医学部内科学講座呼吸器内科学部門 教授
研究分担者	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
研究分担者	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
研究分担者	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	東北医科薬科大学医学部皮膚科 教授
研究分担者	菅野 祐幸	信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学 教授
研究分担者	宮崎 龍彦	岐阜大学医学部附属病院病理診断科 臨床教授
研究分担者	藤元 昭一	宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座 教授
研究分担者	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
研究分担者	川上 民裕	東北医科薬科大学 皮膚科学教室 主任教授
研究分担者	河野 肇	帝京大学医学部内科学講座 教授
研究分担者	田村 直人	順天堂大学医学部膠原病内科 教授
研究分担者	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
研究分担者	古田 俊介	千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科 特任講師
研究分担者	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	東京大学医学部附属病院 講師
研究分担者	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
研究分担者	磯部 光章	公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院 院長 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 非常勤講師
研究分担者	内田 治仁	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授
研究分担者	杉原 毅彦	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科寄附講座 寄附講座准教授
研究分担者	種本 和雄	川崎医科大学心臓血管外科学 教授
研究分担者	中村 好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 教授
研究分担者	新納 宏昭	九州大学大学院医学研究院医学教育学 教授
研究分担者	長谷川 均	愛媛大学大学院医学系研究科 特任教授
研究分担者	前嶋 康浩	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 循環制御内科学 准教授
研究分担者	吉藤 元	京都大学大学院医学研究科 内科学講座臨床免疫学 院内講師

研究要旨 【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3年度目の研究課題を実施した。【結果】大型血管炎臨床分科会では、バージャー病の診断基準修正案を作成し、関連学会での承認を依頼した。大型血管炎の前向きレジストリ研究では、高動脈炎70例、巨細胞性動脈炎121例を集積・解析し（AMED血管炎班との共同研究）、全国疫学調査の一次調査結果を集計した（難病疫学班との共同研究）。バージャー病、高安動脈炎の臨床調査個人票データを解析した。高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査の倫理審査が完了し、13施設から14例が登録された。「小児発症高安動脈炎の子どもと親のためのガイド」の執筆を完了した。中・小型血管炎臨床分科会では、川崎病性冠動脈瘤の診断基準を作成し、関連学会に承認を得た。結節性多発動脈炎と悪性関節リウマチの臨床調査個人票データ解析、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、ANCA関連血管炎患者の寛解導入後の寛解維持治療に関する医療経済学的検討、AAV患者のQOL検討を行った。また、2019年6月に川崎病診断の手引き（改訂6版）を公開した（川崎病学会との共同研究）。横断研究分科会では研究班 webpage での血管炎に関する情報提供、中難治性血管炎市民公開講座（令和2年2月9日、宮城県仙台市）開催、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継続し、累計34例（令和元年度は14件）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、結節性多発動脈炎の疾患フェノタイプに関する国際共同研究への参加、肺限局型血管炎に関するアンケート調査（びまん性肺疾患に関する調査研究班との共同研究）、血管炎妊娠レジストリの国際共同研究への参加準備を実施した。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。

## 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、研究代表者と各分科会長が連携して研究を進めた。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) 大型血管炎臨床分科会

平成 27 年度から実施中の高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の前向き登録研究のデータ収集を AMED 血管炎班と合同で解析した。難病疫学班と共同で全国疫学調査を実施した。

### 2) 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、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、悪性関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群の Minds 準拠の診療の手引きを作成した。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」(AMED 血管炎班) と合同で収集した。結節性多発動脈炎と悪性関節リウマチの臨床調査個人票データ解析、医療経済学的検討、AAV 患者の QOL 検討を行った。

### 3) 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。

### 4) 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、運用を継続した。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) の検討を実施した。

### 5) 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準備を進めた。びまん性肺疾患に関する調査研究班と合同で、肺限局型血管炎に関するアンケート調査を実施した。

### 6) 小児科領域の血管炎に関する検討

大型血管炎臨床分科会、中・小型血管炎臨床分科会の中で、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、研究分担者の報告書に記載されている。

(1) 大型血管炎臨床分科会：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、その結果を Current trends in epidemiology and clinical features of thromboangiitis obliterans in Japan: A nationwide survey using the medical support system database の表題の論文として Circulation Journal に投稿し、改訂中である。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、米国リウマチ学会で発表した。前向きレジストリ研究では、高動脈炎 70 例、巨細胞性動脈炎 121 例を集積し、臨床症状、罹患血管部位、アウトカムを解析し、米国リウマチ学会で発表した。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 (難病疫学班) 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

集計し、二次調査を実施した。高安動脈炎の患者数は、約 5300 名 (95%信頼区間：4810—5800 名) で、診断基準に合致した患者数は 4900 名 (95%信頼区間：4400—5400 名) と推計された。また巨細胞性動脈炎の患者数は 3200 名 (95%信頼区間：2800—3600 名) で診断基準に合致した患者数は 2600 名 (95%信頼区間：2300—3000 名) と推計された。バージャー病の診断基準修正案を作成し、関連学会での承認を依頼した。高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査の倫理審査が完了し、13 施設から 14 例が登録された。「小児発症高安動脈炎の子どもと親のためのガイド」の執筆を完了し、出版に向けて出版社と協議を開始した。

(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 のシステマティックレビュー(SR)実施後に発表された顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症の文献検索を行い、論文採用基準に基づいて評価を行った結果、16 の RCT および 16 のコホート研究を選択した。

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)、抗リン脂質抗体症候群(APS)の Minds 形式の治療ガイドの策定は、SR 結果を踏まえて推奨文、治療アルゴリズムを作成した。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解析した。

③ 川崎病については、川崎病性冠動脈瘤の診断基準を作成し、関連学会に承認を得た。

④ ANCA 関連血管炎患者の寛解導入後の寛解維持治療に関する医療経済学的検討では、約半数の症例において、2 年以内に再入院を経験していた。再入院症例のうち、血管炎の加療のためと血管炎以外の加療のための再入院はそれぞれ半数程度で、また、血管炎の加療のための再入院例の内訳では、1/3 程度が血管炎再燃のため、2/3 程度が

血管炎治療の継続のためと考えられた。再入院症例では、再入院がなかった症例群と比し、約 3.5 倍 直接医療費がかかっていた。特に血管炎再燃のための再入院、感染症や心血管系の再入院症例において、高額な直接医療費を要していることが明らかとなった。

⑤ AAV 患者の QOL 検討では、ANCA 関連血管炎患者 92 名(顕微鏡的多発血管炎 42 名、多発血管炎性肉芽腫症 24 名、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 22 名、腎限局型 3 名、未分類 1 名)が参加した。ANCA 関連血管炎患者における労働就労者 25 名のうち、11 名が欠勤し、absenteeism (病気による欠勤や休業) は 17%、presenteeism (病気で生産性が低下した状態であるものの職場には出ていること) は 32%だった。ANCA 関連血管炎患者の労働生産性は、ANCA 関連血管炎患者における疾患活動性、臓器障害、健康関連 QoL と関連することが明らかとなった。

(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。宮城県仙台市での難治性血管炎市民公開講座(令和 2 年 2 月 9 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 39 回日本川崎病学会市民公開講座の後援(令和年 11 月)

主催：川崎病の子供をもつ親の会

後援：難治性血管炎に関する調査研究班、他

協力：日本川崎病学会

② 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会(会長：東京女子医科大学 山中寿)

2019 年 4 月 15-19 日 シンポジウム「リウマチ学領域の難病研究の最新情報」、京都市

③ 第 118 回日本皮膚科学会総会(会長 名古屋大学皮膚科 秋山真志)

2019 年 6 月 6-9 日 教育講演 22「内科医・小児科医・病理医を招いた血管炎シンポジウム(2)」、名古屋市

④ 第 62 回日本腎臓学会学術総会（会長 藤田保健衛生大学 湯澤由起夫）

2019 年 6 月 21-23 日 シンポジウム 8 「血管炎に関する最新の話題」、名古屋市

#### （4） 臨床病理分科会

① 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 34 件（令和元年度は 14 件）についてコンサルテーション業務を実施した。ウェブ版血管炎病理アトラスの画像使用について 6 件許諾した。

② GCA の大型血管病変の病理学的特徴では、側頭動脈をはじめとする頭蓋内外の頸動脈分枝に典型的な GCA 病変を有することが病理組織学的に確認され、GCA の診断に異議の少ない高齢の症例で、大動脈をはじめとする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（cranial GCA with established extracranial involvement; C-GCA with EECI）を収集した。これまでに C-GCA with EECI の可能性のある症例 2 例を入手し、そのうちの 1 例に大動脈病変を確認した。また、頭蓋内外の頸動脈分枝には血管病変を有さず大型血管にのみ病変を有する GCA 症例（extracranial GCA; EC-GCA）と考えられる症例を 6 例入手し、そのうちの 3 例に大動脈病変を確認した。これらの組織像は、典型的な高安動脈炎の組織像とは異なっていた。

③ AAV の上気道生検組織の病理学的特徴の解析では、ANCA 関連血管炎性中耳炎（OMAAV）の組織学的パラメーターを抽出し、GPA、MPA との異同を含む診断基準の策定を行うことを企図し、OMAAV 症例の組織学的特徴を解析した。プレリミナリーな解析で有意差を認めた筋性動脈炎の有無、筋性動脈の閉塞の有無、浮腫、好酸球浸潤、形質細胞浸潤の各パラメーターの妥当性を検証するために、Training Set と Testing set に分けた。同一患者からの複数生検があるものに関しては、検体を絞り込み、OMAAV 症例数を当初の 34 例から 17 例に訂正した。男女比ほぼ同じで、平均年齢も±2 歳

以内に収めることができた。

④ PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違では、PAN（全身型）、CA（皮膚限局型）、境界型の皮膚生検画像（HE 染色 40 倍、各 15 枚、75 枚、64 枚）に対し、Python3 のライブラリ Augmentor を使用して、それぞれ 10,000 枚まで増幅した。それらをトレーニングデータとテストデータに、無作為に 85 : 15 に分割し、AI（ディープニューラルネットワーク）に学習させた。その結果、AI はテストデータの PAN（全身型）と CA（皮膚限局型）の皮膚生検画像を正解率 85% で鑑別した。AI はテストデータの境界型の皮膚生検画像を PAN（全身型）とは正解率 85% で鑑別したが、CA（皮膚限局型）とは区別しなかった。PAN（全身型）と CA（皮膚限局型）の皮膚生検組織は組織学的に鑑別できる可能性がある。症例数を増やし、鑑別の精度を上げる必要がある。また、AI が皮膚生検組織のどのような所見に着目し、両者の鑑別を行ったのか、今後 Grad-CAM 解析を行い、明らかにする予定である。一方、境界型に相当する症例については、皮膚生検の組織学的所見では CA（皮膚限局型）と区別できない可能性が高い。全身症状の詳細な把握と慎重な経過観察、皮膚以外の臓器の血管炎に対する精査などにより、PAN（全身型）またはそれへの移行を見過ごさない注意が必要と考えられる。

（5） 国際協力分科会では、DCVAS に 196 症例が登録され、解析が勧められている。DCVAS の最終登録状況、現在行われている大血管炎分類基準作成方法について国際会議で報告された情報を共有した。PAN 国際疫学研究では、2019 年 6 月時点でトルコから 100 例、イギリスから 47 例、スロベニアから 14 例、メキシコから 29 例、日本から 39 例の合計 229 例のデータが収集された。男 : 女 = 130 : 99、発症年齢の中央値は 38 歳。4 例は B 型肝炎ウイルス関連、7 例は adenosine deaminase 2 欠損、14 例は家族性地中海熱関連で、20.5% が皮膚型 PAN であった。治療については、多くの症例でステロイド + シクロホスファミドが投与され、

21%で生物製剤が使用されていた。観察期間中央値が60カ月の集団で、再発は約半数に認められ、23例が死亡、うち6例が原病死であった。新規国際共同研究(V-PREG)への参加準備を継続した。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行った。今後ウェブサイトの稼働に合わせ、V-PREG日本語化プロジェクトについて帝京大学において倫理申請を行う予定としている。また、日本人患者のリクルートを目的として、ウェブサイトとソーシャルメディアを活用することとした。厚労省びまん性肺疾患調査研究班と共同でAAVの科々連携およびMPO-ANCA陽性間質性肺炎に関するアンケート調査を実施した。AAV診療の科々連携に関しては、全身性疾患であるAAV診療の主科は膠原病・リウマチ内科で、有症状の間質性肺炎や肺胞出血では呼吸器内科と科々連携が行われている現状が明らかとなった。また、現時点でMPO-ANCA陽性間質性肺炎に関する考え方はAAV診療を担当する各科専門医において十分なコンセンサスは得られていなかった。

#### 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。関連する研究班との共同研究を含め、予定した成果を着実に得ることができた。

今年度も難治性血管炎に関する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、多くの患者および家族の方にご参加頂いた。参加者から多くのフィードバックを頂いたので、来年度以降の研究活動に活かしていく予定である。

EGPA、PAN、MRA、APSの治療ガイド作成については、推奨文と解説の執筆が完了し、来年度に出版予定となった。エビデンスが少ない領域での治療ガイドの作成方法はまだ確立しておらず、方法論のさらなる発展に期待したい。

各分科会間の連携は良好であったが、この3年間で得られた研究成果を今後さらに発展させるた

めに、研究班の体制を見直し、より効率的な研究の推進、研究費の使用、若手研究者の育成を進めていく必要がある。

#### E. 結論

3年間の本研究班の研究活動により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。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

- 1) Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, Tanemoto K, Hasegawa H, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, Miyata T, Yamada H, Yoshida A, Wada T, Inoue Y, Uchida HA, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, Shigematsu K, Suematsu E, Sueyoshi E, Sugihara T, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tsutsumino M, Dobashi H, Nakaoka Y, Nagasaka K, Maejima Y, Yoshifuji H, Watanabe Y, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamauchi-Takahara K, Murohara T, Momomura SI; JCS Joint Working Group. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome - Digest Version. *Circ J.* 2020 Jan 24;84(2):299-359. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0773.
- 2) Nakaoka Y, Isoobe M, Tanaka Y, Ishii T, Ooka S, Nihiro H, Tamura N, Banno S, Yoshifuji H, Sakata Y, Kawakami A, Atsumi T, Furuta S, Kohsaka H, Suzuki K, Hara R, Maejima Y, Tsukamoto H, Takasaki Y, Yamashita K, Okada N, Yamakido S, Takei S, Yokota S, and Nishimoto N. Long-term efficacy and safety

- of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomised controlled phase 3 TAKT study. *Rheumatology* (Oxford). 2020 Jan 17. pii: kez630. doi: 10.1093/rheumatology/kez630. [Epub ahead of print] PMID:31951279
- 3) Mutoh T, Ishii T, Shirai T, Akita K, Kamogawa Y, Fujita Y, Sato H, Shirota Y, Fujii H, Harigae H. Refractory Takayasu arteritis successfully treated with rituximab: case-based review. *Rheumatol Int.* 2019 Nov;39(11):1989-1994.
  - 4) Mutoh T, Shirai T, Fujii H, Ishii T, Harigae H. Insufficient Use of Corticosteroids without Immunosuppressants Results in Higher Relapse Rates in Takayasu Arteritis. *J Rheumatol.* 2020 Feb;47(2):255-263.
  - 5) Shirai T, Shirota Y, Fujii H, Ishii T, Harigae H. Four distinct clinical phenotypes of vasculitis affecting medium-sized arteries. *Scand J Rheumatol.* 2019 Jul;48(4):308-314.
  - 6) Mutoh T, Shirai T, Ishii T, Shirota Y, Fujishima F, Takahashi F, Kakuta Y, Kanazawa Y, Masamune A, Saiki Y, Harigae H, Fujii H. Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis. *Nat Commun.* 2020 Mar 9;11(1):1253.
  - 7) Nishi T, Saeki K, Miyata K, Yoshikawa T, Ueda T, Kurumatani N, Obayashi K, Ogata N. Effects of Cataract Surgery on Melatonin Secretion in Adults 60 Years and Older: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2020. Epub ahead of print: 2020/03/07, doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.0206.
  - 8) Ayano M, Arinobu Y, Tsukamoto H, Ota SI, Misaki K, Nishimura K, Kimoto Y, Mitoma H, Akahoshi M, Akashi K, Horiuchi T, Niino H. Shoulder ultrasound and serum lactate dehydrogenase predict inadequate response to glucocorticoid treatment in patients with polymyalgia rheumatica. *Rheumatol Int.* 2020 Feb 15. doi: 10.1007/s00296-020-04512-9. [Epub ahead of print
  - 9) Miyata T, Higashi Y, Shigematsu H, Origasa H, Fujita M, Matsuo H, Naritomi H, Matsuda H, Nakajima M, Yuki S, and Awano H, Evaluation of Risk Factors for Limb-Specific Peripheral Vascular Events in Patients With Peripheral Artery Disease: A Post Hoc Analysis of the SEASON Prospective Observational Study. *Angiology*, 2019. 70(6): 506-514.
  - 10) Fukuoka K, Miyamoto A, Ozawa Y, Ikegaya N, Maesono T, Komagata Y, Kaname S, Arimura Y: Adult-onset Still's disease-like manifestation accompanying cancer recurrence after long-term remission. *Mod Rheumatol* 2019;29: 704-707.
  - 11) Kato H, Miyakawa Y, Hidaka Y, Inoue N, Ito S, Kagami S, Kaname S, Matsumoto M, Mizuno M, Matsuda T, Shimono A, Maruyama S, Fujimura Y, Nangaku M, Okada H: Safety and effectiveness of eculizumab for adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin Exp Nephrol* 2019;23: 65-75.
  - 12) Akimoto Y, Yan K, Miura Y, Tsumoto H, Toda T, Fukutomi T, Sugahara D, Kudo A, Arai T, Chiba Y, Kaname S, et al.: O-GlcN acylation and phosphorylation of  $\beta$ -actin serine199 in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiology* 2019;317: F1359-F1374.
  - 13) 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* 2019; 23: 387-394
- 14) Chino K, Kondo T, Sakai R, Saito S, Okada Y, Shibata A, Kurasawa T, Okuyama A, Takei H, Amano K: Tocilizumab monotherapy for polymyalgia rheumatica: A prospective, single-center, open-label study. *Int J Rheum Dis* 2019; 22: 2151-2157
- 15) Saito S, Okuyama A, Okada Y, Shibata A, Sakai R, Kurasawa T, Kondo T, Takei H, Amano K: Tocilizumab monotherapy for large vessel vasculitis: Results of 104-week treatment of a prospective, single-center, open study. *Rheumatology* 2020; Oct 26
- 16) Yokoyama N, Kawasaki A, Matsushita T, Furukawa H, Kondo Y, Hirano F, Sada KE, Matsumoto I, Kusaoi M, Amano H, Nagaoka S, Setoguchi K, Nagai T, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Matsui T, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Ohno S, Katayama M, Migita K, Kono H, Hasegawa M, Kobayashi S, Yamada H, Nagasaka K, Sugihara T, Yamagata K, Ozaki S, Tamura N, Takasaki Y, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Sato S, Sumida T, Tohma S, Takehara K, Tsuchiya N. Association of NCF1 polymorphism with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis but not with ANCA-associated vasculitis in a Japanese population. *Sci Rep.* 8;9(1):16366. 2019
- 17) Morishita M, Sada KE, Matsumoto Y, Hayashi K, Asano Y, Hiramatsu Asano S, Ohashi K, Miyawaki Y, Katsuyama E, Watanabe H, Kawabata T, Wada J. Risk factors for cytomegalovirus infection in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *PLoS One.* 10;14(7):e0218705. 2019
- 18) 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 KE, Homma S; Chest High-Resolution CT Findings of Microscopic Polyangiitis: A Japanese First Nationwide Prospective Cohort Study. for Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. *Am J Roentgenol.* 11:1-11. 2019
- 19) Namba N, Kawasaki A, Sada KE, Hirano F, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Shimada K, Hashimoto A, Matsui T, Nagasaka K, Sugihara T, Suzuki A, Yamagata K, Sumida T, Tohma S, Homma S, Ozaki S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N; Association of MUC5B promoter polymorphism with interstitial lung disease in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS). *Ann Rheum Dis.* 78(8):1144-1146. 2019
- 20) Nagasaka K, Harigai M, Hagino N, Hara A, Horita T, Hayashi T, Itabashi M, Ito S, Katsumata Y, Kawashima S, Naniwa T, Sada KE, 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 of the ministry of health, labour, and welfare for intractable vasculitis for the

- management of ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol.* 29(1):119-129. 2019(IF:1.955)
- 21) Watanabe H, Sada K, Matsumoto Y, Harigai M, Amano K, Fujimoto S, Dobashi H, Yuzawa Y, Yamagata K, Muso E, Arimura Y, Makino H. Rationale of concomitant cyclophosphamide for remission-induction in patients with Antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis:A propensity score-matched analysis of two nationwide prospective cohort studies. *Mod Rheumatol.* 6:1-9. 2020
  - 22) Abe Y, Yamaji K, Endo Y, Kusaoi M, Nakano S, Yang KS, Tada K, Tsuda H, Tamura N: Plasma exchange therapy to reduce mortality in Japanese patients with diffuse alveolar hemorrhage and microscopic polyangiitis. *Ther Apher Dial* 24(2) ; 208-214, 2019
  - 23) Harigai M, Tsutsumino M, Takada H, Nagasaka K. Molecular targeted therapies for microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Korean J Intern Med.* 2019 May;34(3):492-503.
  - 24) Miyabe C, Miyabe Y, Nagai J, Miura NN, Ohno N, Chun J, Tsuboi R, Ueda H, Miyasaka M, Miyasaka N, Nanki T. Abrogation of lysophosphatidic acid receptor 1 ameliorates murine vasculitis. *Arthritis Res. Ther.* 21(1): 191, 2019.
  - 25) 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
  - 26) Tran TTT, Hara A, Kitagawa K, Kitajima S, Toyama T, Iwata Y, Sakai N, Shimizu M, Kaneko S, Furuichi K, Wada T. Relationship between autoantibodies to erythropoietin receptor and renal outcome in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Biomarkers* 25(2):194-200, 2020.
  - 27) Nagasawa T, Miura K, Kaneko N, Yabuuchi T, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Hisano M, Hattori M. Long-term outcome of renal transplantation in childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Pediatr Transplant* 2020;24:e13656.
  - 28) Homma S, Usui Y, Suzuki A, Ito T, Sakamoto S, Kurosaki A, Kurihara Y, Sada k, Hrigai M : Difference in chest HRCT findings in relation to ANCA subtypes in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol* 58:ii37, 2019
  - 29) Watanabe-Kusunoki K, Abe N, Nakazawa D, Karino K, Hattanda F, Fujieda Y, Nishio S, Yasuda S, Ishizu A, Atsumi T. A case report dysregulated neutrophil extracellular traps in a patient with propylthiouracil-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)* 98(17): e15328, 2019.
  - 30) Watanabe T, Marumo Y, Ishizu A. Retinal vasculitis in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 58(7): 1244, 2019.
  - 31) 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 (Oxford)* 58(7): 1293-1298, 2019.
  - 32) Nonokawa M, Suzuki K, Hayashi H, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Ishizu A. Native myeloperoxidase is

- required to make the experimental vasculitis model. *Arthritis Res Ther* 21(1): 296, 2019.
- 33) Takahashi K, Nakamura J, Sakiyama S, Nakaya T, Sato T, Watanabe T, Ohira H, Makita K, Tomaru U, Ishizu A, Tsujino I. A histopathological report of a 16-year-old male with peripheral pulmonary artery stenosis and Moyamoya disease with a homozygous RNF213 mutation. *Respir Med Case Rep* 29: 100977, 2019.
- 34) Yano K, Suzuki H, Oda T, Ueda Y, Tsukamoto T, Muso E. Crescentic poststreptococcal acute glomerulonephritis accompanied by small vessel vasculitis: Case report of an elderly male. *BMC Nephrology* 20: 471, 2019.
- 35) Watanabe-Kusunoki K, Nakazawa D, Kusunoki Y, Kudo T, Hattanda F, Nishio S, Masuda S, Tomaru U, Kondo T, Atsumi T, Ishizu A. Recombinant thrombomodulin ameliorates autoimmune vasculitis via immune response regulation and tissue injury protection. *J Autoimmun* 108: 102390, 2020.
- 36) Uozumi R, Iguchi R, Masuda S, Nishibata Y, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A. Pharmaceutical immunoglobulins reduce neutrophil extracellular trap formation and ameliorate the development of MPO-ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* (in press)
- 37) Asano Y, Matsumoto Y, Miyazaki T, Ishizu A, Morizane S, Hayashi K, Yamamura Y, Hiramatsu S, Miyawaki Y, Morishita M, Ohashi K, Watanabe H, Sunahori-Watanabe K, Kawabata T, Sada KE, Makino H, Wada J. Simultaneous Development of IgA Vasculitis and Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Mod Rheumatol Case Rep* (in press)
- 38) Kawakami T, Kikuchi A, Miyabe C, Ikeda T, Takeuchi S, Tamura Y, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A. Relationship between lysosomal-associated membrane protein-2 and anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibody in pathogenesis of cutaneous vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* (in press)
- 39) Ikeda T, Kawakami T, Arimura Y, Ishiguro N, Ishizu A, Ito F, Ito-Ihara T, Okiyama N, Ono S, Suzuki K, Sugawara K, Seishima M, Kodera M, Tanaka M, Hasegawa M, Furukawa F, Yamaguchi Y, Yoshizaki A. Revised committee for guidelines for the management of vasculitis and vascular disorders of the Japanese Dermatological Association. Survey of Japanese dermatological vasculitis specialists on cases of cutaneous arteritis (cutaneous polyarteritis nodosa). *J Dermatol* (in press)
- 40) Kobayashi M, Matsumoto Y, Ohya M, Harada K, Kanno H. Histological and immunohistochemical evaluation of infiltrating inflammatory cells in Kawasaki disease arteritis lesions. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* (in press)
- 41) Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Puechal X, Fujimoto S, Hawley CM, Khalidi N, Floßmann O, Wald R, Girard LP, Levin A, Gregorini G, Harper L, Clark WF, Pagnoux C, Specks U, Smyth L, Vladimir Tesar V, Ito-Ihara T, de Zoysa JR, Szczeklik W, Flores-Suarez LF, Carette S, Guillevin L, Pusey CD, Casian AL, Brezina B, Mazzetti A,

- McAlear CA, Broadhurst E, Reidlinger D, Mehta S, Ives N, Jayne DRW, for the PEXIVAS Investigators: Plasma exchange and glucocorticoids for severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 382:622-631, 2020.
- 42) Abe Y, Fujibayashi K, Nishizaki Y, Yanagisawa N, Nojiri S, Nakano S, Tada K, Yamaji K, Tamura N: Conventional-dose versus half-dose sulfamethoxazole-trimethoprim for the prophylaxis of pneumocystis pneumonia in patients with systemic rheumatic disease: A non-blind, randomized controlled trial. *Acta Med Okayama* 73:85-89, 2019.
- 43) Namba N, Kawasaki A, Sada K, Hirano F, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Shimada K, Hashimoto A, Matsui T, Nagasaka K, Sugihara T, Suzuki A, Yamagata K, Sumida T, Tohma S, Homma S, Ozaki S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N, On behalf of Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS). *Mod Rheumatol* 2019 [Epub ahead of print] doi:10.1136/annrheumdis-2018-214263.
- 44) 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* 213:104-114, 2019.
- 45) Miyamae T, Tani Y, Kishi T, Yamanaka H, Singh G. Updated version of Japanese Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). *Mod Rheumatol*. 2019 Sep 19:1-5.
- 46) Miura K, Sato Y, Yabuuchi T, Kaneko N, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Nawashiro Y, Hisano M, Imamura H, Miyai T, Sakamoto S, Kasahara M, Fuchinoue S, Okumi M, Ishida H, Tanabe K, Hattori M: Individualized concept for the treatment of autosomal recessive polycystic kidney disease with end-stage renal disease. *Pediatr Transplant* e13690 doi.org/10.1111/ptr.13690, 2020
- 47) Kanda S, Ohmuraya M, Akagawa H, Horita S, Yoshida Y, Kaneko N, Sugawara N, Ishiduka K, Miura K, Harita Y, Yamamoto T, Oka A, Araki K, Furukawa T, Hattori M: Deletion in the cobalamin synthetase W Domain-Containing Protein 1 Gene Is associated with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *J AM SOC NEPHROL* 31: 139-147, 2020
- 48) Ban H, Miura K, Ishizuka K, Kaneko N, Taniguchi Y, Nagasawa T, Shirai Y, Yabuuchi T, Takagi Y, Goto A, Hattori M: Clinical characteristics of *Campylobacter* enteritis after pediatric renal transplantation: A retrospective analysis from single center. *Transpl Infect Dis* 21: e13040, 2019
- 49) Miura K, Harita Y, Takahashi N, Tsurumi H, Yasudo H, Isojima T, Hirata Y, Inuzuka R, Takizawa K, Toyofuku E, Nishimoto H, Takamizawa M, Ando T, Sugawa M, Yanagisawa A, Inatomi J, Nogimori Y, Kinumaki A, Namai Y, Hattori M, Oka A: Nonosmotic secretion of ADH and salt loss in hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatr Int* doi: 10.1111/ped.14036, 2019
- 50) Nagano C, Morisada N, Nozu K, Kamei K, Tanaka R, Kanda S, Shiona S, Araki Y, Ohara S, Matsumura C, Kasahara K, Mori Y, Seo A, Miura K, Washiyama M, Sugimoto K, Harada R, Tazoe S, Kourakata H, Enseki M, Aotani D, Yamada T, Sakakibara N, Yamamura T, Minamikawa S, Ishikura K, Ito S, Hattori M, Iijima K: Clinical characteristics of HNF1B-related disorders in a Japanese population. *Clin Exp Nephrol* 23: 1119-1129, 2019
- 51) Hirano D, Ishikawa T, Inaba A, Sato M, Shinozaki T, Iijima K, Ito S. Epidemiology and clinical features of childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic

antibody-associated vasculitis: a clinicopathological analysis. *Pediatr Nephrol* ;34: 1425-1433. 2019

- 52) Saida K, Fukuda T, Mizuno K, Ogura M, Kamei K, Ito S. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Estimation of Eculizumab in a 2-Year-Old Girl With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Case Report With 4-Year Follow-Up. *Front Pediatr*. 2019 Dec 17;7:519. doi:10.3389/fped.2019.00519. eCollection 2019
- 53) Nakashima Y, Sakai Y, Mizuno Y, Furuno K, Hirono K, Takatsuki S, Suzuki H, Onouchi Y, Kobayashi T, Tanabe K, Hamase K, Miyamoto T, Aoyagi R, Arita M, Yamamura K, Tanaka T, Nishio H, Takada H, Ohga S, Hara T.: Lipidomics links oxidized lipids and coronary arteritis in Kawasaki disease. *Cardiovasc Res*. 2019 Nov 29. pii: cvz305. doi: 10.1093/cvr/cvz305. [Epub ahead of print]
- 54) Kitano N, Suzuki H, Takeuchi T.: Patient Age and the Seasonal Pattern of Onset of Kawasaki's Disease. *N Engl J Med*. 2018;24:378(21):2048-2049. doi:10.1056/NEJMc1804312.
- 55) Kim HJ, Yun SW, Yu JJ, Yoon KL, Lee KY, Kil HR, Kim GB, Han MK, Song MS, Lee H D, Ha KS, Sohn S, Ebata R, Hamada H, Suzuki H, Kamatani Y, Kubo M, Ito K, Onouchi Y, Hong YM, Jang GY, Lee JK. Identification of LEF1 as a Susceptibility Locus for Kawasaki Disease in Patients Younger than 6 Months of Age. *Genomics Inform*. 2018 ;16(2):36-41
- 56) Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, Ebata R, Terai M, Fuse S, Okajima Y, Kurotobi S, Hirai K, Soga T, Ishiguchi Y, Okuma Y, Takada N, Yanai M, Sato J, Nakayashiro M, Ayusawa M, Yamamoto E, Nomura Y, Hashimura Y, Ouchi K, Masuda H, Takatsuki S, Hirono K, Ariga T, Higaki T, Otsuki A, Terauchi M, Aoyagi R, Sato T, Fujii Y, Fujiwara T, Hanaoka H, Hata A; KAICA trial Investigators.: Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin(KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Mar 16;393(10176):1128-1137.
- 57) Abe Y, Ayusawa M, Kawamura K, Yonezawa R, Kato M, Komori A, Kohira R, Morioka I: A Combination Therapy for Kawasaki Disease With Severe Complications: A Case Report. *Open Med (Wars)*. 2019 Dec 26;15:8-13. doi:10.1515/med-2020-0002. eCollection 2018.
- 58) Yokouchi Y, Oharaseki T, Enomoto Y, Sato W, Imanaka YK, Takahashi K: Expression of tenascin C in cardiovascular lesions of Kawasaki disease. *Cardiovasc Pathol*. 2019, 38: 25-30
- 59) Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, et al.; JCS Joint Working Group. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome- Digest Version. *Circ J* 84(2): 299-359, 2020.
- 60) Takeuchi M, Kobayashi T, Biss T, Kamali F, Vear SI, Ho RH, Bajolle F, Lorient MA, Shaw K, Carleton BC, Hamberg AK, Wadelius M, Hirono K, Taguchi M, Wakamiya T, Yanagimachi M, Hirai K, Itoh K, Brandão LR, Ito S. CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 polymorphisms and pediatric warfarin maintenance dose: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2019 Nov 1. doi: 10.1038/s41397-019-0117-x.
- 61) Yamaji N, da Silva Lopes K, Shoda T, Ishitsuka K, Kobayashi T, Ota E, Mori R. TNF- $\alpha$  blockers for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Aug 16;8: CD012448. doi: 10.1002/14651858.CD012448. pub2.

- 62) Mitani Y, Tsuda E, Kato H, Higaki T, Fujiwara M, Ogawa S, Satoh F, Nakamura Y, Takahashi K, Ayusawa M, Kobayashi T, Ichida F, Matsushima M, Kamada M, Suda K, Ohashi H, Sawada H, Komatsu T, Waki K, Shinoda M, Tsunoda R, Yokoi H, Hamaoka K. Emergence and Characterization of Acute Coronary Syndrome in Adults After Confirmed or Missed History of Kawasaki Disease in Japan: A Japanese Nationwide Survey. *Front Pediatr.* 2019 Jul 9;7:275. doi:10.3389/fped.2019.00275. eCollection 2019.
- 63) Tanoshima R, Hashimoto R, Suzuki T, Ishiguro A, Kobayashi T. Effectiveness of antiplatelet therapy for Kawasaki disease: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2019 Jun;178(6):947-955.
- 64) 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 Pediatr.* 2018 May 7;172(5):e180030. doi:

10.1001/jamapediatrics.2018.0030. Epub 2018 May 7.

H. 知的財産権の出願・登録  
なし