

**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  
平成 26 年度 総括・分担研究報告書**

**平成 27 年(2015 年) 3 月**

**研究代表者**

**有 村 義 宏**

# 目 次

・平成 26 年度 構成員名簿	1
・総括研究報告書	3
有村 義宏（杏林大学第一内科 腎臓・リウマチ膠原病内科）	
・分担研究報告書	30

## 【大型血管炎臨床分科会】

1. 大型血管炎臨床分科会活動報告	32
磯部 光章（東京医科歯科大学大学院 循環制御内科学）	
小室 一成（東京大学医学部医学系研究科循環器内科学）	
赤澤 宏（東京大学大学院医学系研究科循環器内科学）	
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）	
種本 和雄（川崎医科大学心臓血管外科）	
中岡 良和（大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学）	
長谷川 均（愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学）	
山田 秀裕（聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科）	
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）	
井上 芳徳（東京医科歯科大学食道・一般外科（血管外科））	
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・心腎血管病態解析学講座）	
重松 邦広（東京大学医学部血管外科）	
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）	
渡部 芳子（川崎医科大学生理学Ⅰ）	
2. 高安動脈炎の病勢を反映するバイオマーカーについて	37
磯部 光章（東京医科歯科大学大学院 循環制御内科学）	
3. 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	40
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）	
長谷川 均（愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学）	
4. 高安動脈炎の治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究	43
中岡 良和（大阪大学大学院医学系研究科・循環器内科学）	
5. 高安動脈炎発症感受性遺伝因子と臨床症状の相関の検討	48
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）	

6. 臨床調査個人票による高安動脈炎の調査研究 .....	52
渡部 芳子 (川崎医科大学生理学 1 )	
種本 和雄 (川崎医科大学心臓血管外科)	

## 【中・小型血管炎臨床分科会】

1. 中小型血管炎分科会活動報告 .....	56
針谷 正祥 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学)	
天野 宏一 (埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科)	
伊藤 聡 (新潟県立リウマチセンターリウマチ科)	
勝又 康弘 (東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター)	
駒形 嘉紀 (杏林大学医学部第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科)	
佐田 憲映 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学講座)	
土橋 浩章 (香川大学医学部血液・免疫・呼吸器内科)	
中山 健夫 (京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野)	
堀田 哲也 (北海道大学大学院医学研究科内科学講座免疫・代謝内科学)	
本間 栄 (東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 (大森))	
和田 隆志 (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科血液情報統御学)	
板橋美津世 (東京女子医科大学第四内科)	
臼井 丈一 (筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学)	
小川 法良 (浜松医科大学第三内科)	
川上 純 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・展開医療科学講座)	
川口 鎮司 (東京女子医科大学リウマチ膠原病内科)	
川嶋 聡子 (杏林大学第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科)	
栗原 泰之 (聖路加国際病院放射線科)	
黒崎 敦子 (公益財団法人結核予防会複十字病院・放射線診断科)	
小松田 敦 (秋田大学医学部血液・腎臓・リウマチ内科)	
竹田 慎一 (黒部市民病院)	
田中 良哉 (産業医科大学第一内科)	
中野 正明 (新潟大学医学部 保健学科 臨床生体情報学)	
中屋 来哉 (岩手県立中央病院腎臓内科)	
長坂 憲治 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座)	
難波 大夫 (名古屋市立大学大学院医学研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学)	
南郷 栄秀 (公益社団法人地域医療振興協会東京北医療センター 総合診療科)	
萩野 昇 (帝京大学ちば総合医療センター 血液・リウマチ内科)	
林 太智 (筑波大学医学医療系内科膠原病・リウマチ・アレルギー)	
原 章規 (金沢大学 医薬保健研究域医学系 未来医療研究人材養成拠点形成事業)	

- 坂東 政司（自治医科大学呼吸器内科学）  
 坂野 章吾（愛知医科大学腎臓リウマチ膠原病内科）  
 本間 則行（新潟県立新発田病院内科）  
 武曾 恵理（公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎泌尿器センター・腎臓内科）  
 村川 洋子（島根大学医学部内科学講座・内科学第三）  
 山村 昌弘（岡山済生会総合病院内科）
2. 抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の診療ガイドライン改訂に関する研究…………… 62  
 針谷 正祥（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学）
3. 抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の寛解導入治療の現状と  
 その有効性と安全性に関する観察研究（RemIT-JAV）…………… 66  
 佐田 憲映（岡山大学医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学）  
 針谷 正祥（東京医科歯科大学医歯学総合研究科薬害監視学講座）  
 藤井 隆夫（京都大学医学研究科リウマチ性疾患制御学講座）  
 山村 昌弘（岡山済生会総合病院リウマチ膠原病）
4. 抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の  
 寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究…………… 71  
 土橋 浩章（香川大学 医学部血液・免疫・呼吸器内科）  
 佐田 憲映（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学）  
 本間 栄（東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野）  
 針谷 正祥（東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座）  
 臼井 丈一（筑波大学 医学医療系臨床医学域腎臓内科学）
5. ANCA 関連血管炎の寛解維持療法に関する前向き観察研究…………… 74  
 和田 隆志（金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学）  
 伊藤 聡（新潟県立リウマチセンターリウマチ科）  
 佐田 憲映（岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学）  
 原 章規（金沢大学附属病院 腎臓内科）

## 【臨床病理分科会】

1. 臨床病理分科会活動報告…………… 77  
 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）  
 川上 民裕（聖マリアンナ医科大学皮膚科）  
 菅野 祐幸（信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学）  
 高橋 啓（東邦大学医療センター大橋病院病理診断科）  
 土屋 尚之（筑波大学医学医療系分子遺伝疫学）  
 宮崎 龍彦（岐阜大学医学部附属病院病理診断科）  
 池田 栄二（山口大学大学院医学系研究科病理形態学分野）

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)	
小川 弥生 (NPO 法人北海道腎病理センター)	
鬼丸 満穂 (九州大学大学院医学研究院病理病態学講座)	
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)	
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)	
平橋 淳一 (慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター)	
吉田 雅治 (東京医科大学八王子医療センター腎臓内科)	
2. ANCA 関連血管炎の治療反応性を予測する病態診断法に関する研究	79
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)	
3. 血管炎の基礎・病理学的研究、血管炎に関する横断協力	83
川上 民裕 (聖マリアンナ医科大学皮膚科)	
4. 慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス感染に伴う血管炎病変の研究	87
菅野 祐幸 (信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学)	
5. ANCA 関連血管炎における対応抗原による臨床病型、予後の比較検討	88
高橋 啓 (東邦大学医療センター大橋病院病理診断科)	
6. 日本人集団における ANCA 関連血管炎の HLA-DRB1, DPB1 遺伝子に関する研究	90
土屋 尚之 (筑波大学医学医療系分子遺伝疫学)	
7. 難治性血管炎の基礎・病理学的事項に関する研究	99
宮崎 龍彦 (岐阜大学医学部附属病院病理診断科)	

## 【国際協力分科会】

1. 国際協力分科会活動報告	104
藤元 昭一 (宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座)	
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)	
小林 茂人 (順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科学)	
濱野 慶朋 (東京都健康長寿医療センター腎臓内科)	
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)	
内田 俊也 (帝京大学医学部内科)	
河野 肇 (帝京大学医学部内科学講座リウマチ・膠原病グループ)	
佐藤 祐二 (宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部)	
塚本 達雄 (京都大学大学院医学研究科腎臓内科学)	
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)	
原淵 保明 (旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室)	
武曾 恵理 (公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎泌尿器センター・腎臓内科)	
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)	

2. 血管炎の国際多施設共同試験 RITAZAREM 進捗 .....	109
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)	
3. アメリカリウマチ学会/ 欧州リウマチ学会による血管炎の分類・診断基準 (Diagnostic and Classification Criteria for Systemic Vasculitis:DC-VAS) に関する研究 ...	113
小林 茂人 (順天堂大学医学部附属 順天堂越谷病院内科)	
濱野 慶朋 (東京都健康長寿医療センター 腎臓内科)	
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)	
古田 俊介 (千葉大学医学部附属病院 臨床試験部/膠原病内科学)	
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)	
4. GPA 日英比較試験 .....	119
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)	

## 【横断協力分科会】

1. 横断協力分科会活動報告 .....	122
高崎 芳成 (順天堂大学医学部 膠原病内科)	
要 伸也 (杏林大学第一内科 腎臓・リウマチ膠原病内科)	
川上 民裕 (聖マリアンナ医科大学 皮膚科)	
杉山 斉 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 慢性腎臓病対策腎不全治療学)	
竹内 勤 (慶應義塾大学リウマチ内科学)	
土屋 尚之 (筑波大学医学医療系分子遺伝疫学)	
中岡 良和 (大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学)	
藤井 隆夫 (京都大学大学院医学研究科 リウマチ性疾患制御学講座)	
本間 栄 (東邦大学 医療センター大森病院 呼吸器内科)	
野澤 和久 (順天堂大学医学部 膠原病内科)	
2. 血管炎症候群ガイドライン作成・普及および診療成績向上に関する検討 .....	125
竹内 勤 (慶應義塾大学医学部リウマチ内科)	
. 刊行物一覧 .....	129
. プログラム・抄録	
平成 26 年度 第 1 回班会議 .....	169
平成 26 年度 第 2 回班会議 .....	184

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）  
総括研究報告書

**難治性血管炎に関する調査研究**

研究代表者 有村 義宏  
杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授

**研究要旨**

血管炎は全身の血管壁に炎症を起こす原因不明の難治性・稀少疾患である。本疾患は多臓器障害性で未だ有効な治療法が確立しておらず、治療により救命できても腎不全などにより長期に亘り生活面に支障をきたす。本疾患は稀少疾患であるため、予後改善には、厚生労働省により支援された牽引的研究体制に基づく、専門施設による全国的な調査・研究が不可欠である。

平成 26 年度、本研究班では日本リウマチ学会を通じて厚生労働省より依頼のあった難病法施行に向けての各対象血管炎 9 疾患の疾患概要・診断基準・重症度分類の改訂作業を行った。大型血管炎分科会では特に高安動脈炎、巨細胞性動脈炎に関して、中・小型血管炎分科会では ANCA 関連血管炎に関して、最新のガイドライン作成手法に基づくガイドライン作成の準備を行った。また、全国調査に基づく ANCA 関連血管炎患者データベースを解析し、日本人患者の臨床的特徴を英文誌に報告した。全国規模の血管炎データベース構築に関しては、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、ANCA 関連血管炎に関する具体的な登録に関する事項を検討した。臨床病理分科会では、ガイドラインに反映させる血管炎病理組織学的所見などに関して、Systematic review を行った。また、病理診断のエキスパートオピニオンを求められることができるコンサルテーションシステム構築のための具体的依頼/回答フォームを検討した。さらに「血管炎アトラス」改定に関して掲載疾患と担当者を確定した。国際協力分科会では世界統一の原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のため我が国からの症例登録を行った。多発血管炎性肉芽腫症の臨床研究（英国と共同研究）ではわが国からの症例登録を完了した。再発性 ANCA 血管炎に対するリツキシマブ治療の国際研究に関しては、国際事務局への施設登録が終了し症例登録可能な段階となった。横断協力分科会では、関連学会へのより積極的参加の要請や関連学会での本班との共同シンポジウムの開催、ホームページ作成に関する具体的検討を行った。

## 研究分担者

有村義宏（杏林大学医学部第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科 教授）、磯部光章（東京医科歯科大学大学院循環制御内科学/内科学 教授）、針谷正祥（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座教授）、赤澤宏（東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 講師）、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）、杉原毅彦（東京都健康長寿医療センター・膠原病・リウマチ科 医長）、種本和雄（川崎医科大学心臓血管外科 教授）、中岡良和（大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学 助教（学内講師））、長谷川均（愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学 准教授）、山田秀裕（聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科病院教授）、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）、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 講師）、土橋浩章（香川大学医学部血液・免疫・呼吸器内科 講師）、中山健夫（京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授）、堀田哲也（北海道大学大学院医学研究科内科学講座免疫・代謝内科学 講師）、本間栄（東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野（大森） 教授）、和田隆志（金沢大学大学院医薬保健学総合研

究科血液情報統御学 教授）、石津明洋（北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学 教授）、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（東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 教授）、土屋尚之（筑波大学医学医療系分子遺伝疫学 教授）、宮崎龍彦（岐阜大学医学部附属病院病理診断科 臨床教授）、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）、猪原登志子（京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター早期臨床試験部 特定助教）、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）、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）、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 特定助教）、高崎芳成（順天堂大学医学部膠原病内科学講座 教授）、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）、杉山斉（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科慢性腎臓病対策 腎不全治療学 教授）、竹内勤（慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授）、藤井隆夫（京都大学大学院医学研究科リウマチ性疾患制御学講座 特定教授）

## A. 研究目的

血管炎は血管壁の炎症を基盤としてもたらされる多臓器障害性の難病で、その治療法は依然として確立していない。稀少疾患であるため、しばしば診断が遅れ、腎、肺などの重要臓器に障害を来し重篤となる。このような難治性病態の克服には、現時点での診療・治療実態を明らかにした上で、診断および活動性・重症度の評価法を向上さ

せ、多施設臨床試験によるエビデンス構築を通してより有効性の高い治療法を確立することである。そのためには、関連する多領域の臨床医と病理医が有機的に連携し、さらに関連する学会や厚生労働省研究班と緊密な連携をとり、診療ガイドラインを確立する必要がある。

これまで厚生労働省特定疾患調査研究班は、難治性血管炎の疫学調査、治療指針、病因・病態究明において多大な成果を残した。しかし、欧米の臨床研究と比較すると、EBM に準拠した治療指針の作成や新規治療法の開発で立ち遅れているのが現状である。

血管炎が稀少疾患であることを考慮すると、十分な研究成果を上げるためには、全国規模で多施設の専門医の総力を結集して研究を遂行することが不可欠である。本研究班では、わが国の患者実態に即し、かつ国際的に通用する診療ガイドラインの作成を実現するために、血管炎診療に携わる膠原病内科医、腎臓内科医、循環器内科医、呼吸器内科医、皮膚科医、血管外科医、病理医などの多領域の医師により、関連する学会や厚生労働省研究班との緊密な連携をとりつつ、全国規模の血管炎データベース構築を推進する。また、これまでに難治性血管炎調査研究班で施行した多施設前向き臨床試験の結果を解析し、さらに我が国の臨床研究の成果、内外の血管炎診療に関する文献的検討を施行しより質の高い診療ガイドライン作成に取り組む。また、血管炎の概念、診療ガイドラインに関して、医師、国民への普及を図る。

このような血管炎に関する多領域の臨床医、病理医、学会との連携による治療指針の作成、普及活動は、実地診療における血管炎の早期診断と治療標準化に有用で、血管炎の予後改善に寄与するものである。

## B. 研究方法

血管炎登録・ガイドライン作成・普及推進委員会（班長、各分科会長で構成）のもとに、以下の5つの分科会、1) 大型血管炎分科会（分科会長：磯部）、2) 中・小型血管炎分科会（分科会長：針谷）、3) 臨床病理分科会（分科会長：石津）、4) 国際研究分科会（分科会長：藤元）、5) 横断協力分科会（分科会長：高崎）に分け研究を行う。

なお、各疾患の登録に関しては各分科会を超え、全参加施設共同で遂行する。

### 1) 大型血管炎分科会

大型血管炎に関する臨床研究（高安動脈炎(TAK)および巨細胞性動脈炎(GCA)の重症度分類・診断基準、治療ガイドライン作成に向けた研究）（磯部、赤澤、小室、杉原、種本、中岡、長谷川、山田、吉藤）

ガイドライン策定・診断基準改定に向け、前向き研究として新たに TAK 及び GCA と臨床的に診断された症例について全国規模で登録を行い、臨床症状、血管障害の部位、病態、治療経過について共通のフォーマットに従ってデータを蓄積する。同時に血液サンプルを採取し各種血清マーカーを測定する。さらに同様のフォーマットを用い後ろ向き研究も行い、大型血管炎の現在の臨床像のより正確に把握する。また、各種基準作成のために内外の文献検討も施行する。ガイドラインの策定は Clinical Question の手法を用いて行う。

高安動脈炎の病勢を反映するバイオマーカーについて（磯部）

東京医科歯科大学に通院中の高安動脈炎の患者のうち、初発もしくは再燃した 21 名

を対象とした。21名中17名において、活動期と非活動期に赤沈やCRPに加えて、TNF- $\alpha$ ・IL-6・IL-12・IL-23を測定し比較検討した。また、21名中4名については副腎皮質ステロイド内服下での再燃であったため、抗TNF- $\alpha$ 抗体(infliximab)の投与を開始し、投与前後でCRPに加えてTNF- $\alpha$ ・IL-6を測定し、比較検討した。

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多施設共同研究(杉原、長谷川)

方法は後ろ向きコホート研究で、本研究参加施設で2007年4月から2014年4月に主治医の判断により巨細胞性動脈炎と診断され、新たにステロイド療法が開始された患者あるいは再発例に対してPSL0.5mg/kg以上を開始した患者あるいは生物学的製剤の投与が新たに開始された患者および1990年のThe American College of Rheumatologyの巨細胞性動脈炎分類基準を満たさないが大血管巨細胞性動脈炎と診断された症例も対象とする。参加施設は登録基準を満たす患者を可能な限り全例登録する。

高安動脈炎の治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究(中岡)

方法は後ろ向きコホート研究で、本研究参加施設で2007年4月から2014年4月に主治医の判断により高安動脈炎と診断された患者で新たにステロイド療法が開始された症例あるいは再発例に対してPSL0.5mg/kg以上を開始した患者、あるいは生物学的製剤の投与が新たに開始された患者を対象とする。登録例の人口統計学的特徴と疾患特性、ステロイド療法、免疫抑制剤の内容と寛解導入率、再発率、予後、ステロイド治療の安全性、有害事象の発現

状況につき検討する。参加施設は登録基準を満たす患者を可能な限り全例登録する。

高安動脈炎発症感受性遺伝因子と臨床症状の相関の検討(吉藤)

京大病院に通院歴のある高安動脈炎患者のうち、HLA、IL-12B SNP等の情報の判明している84人を抽出した。診療録と特定疾患調査票を参照し、詳細な臨床情報を収集し、IL-12B SNP(rs6871626)リスクアレル(A vs. C)との相関を解析する。

臨床調査個人票による高安動脈炎の調査研究(渡部、種本)

2001年度から2010年度に都道府県から厚生労働省に登録された「臨床調査個人票」データから、高安動脈炎の性年齢構造、発病状態、合併症、重症度などを解析する。さらに期間中に新規登録された患者、ならびに更新登録者を含めた全体像を検討する。

## 2) 中・小型血管炎分科会

ANCA関連血管炎(AAV)患者コホートの解析(針谷、天野、伊藤、勝又、駒形、佐田、土橋、中山、堀田、本間、和田)

2回の班会議における分科会での討議に加えて、2回の分科会を別途開催し、以下の検討を進めた。AAVの診療ガイドラインの全面改訂をGRADE法およびMinds2014をもとに、ガイドラインの改訂作業を開始した。

抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎の診療ガイドライン改訂に関する研究(針谷)

GRADE法およびMinds2014をもとに、ガイドラインの改訂作業を開始した。本年度はまず、診療アルゴリズムをもとにした重要臨床課題の決定、独立した作業班の設

置とメンバーの確定、アウトカムの検討と決定、クリニカルクエスションの設定を行った。合意形成が必要となった内容については、会議での討論をもとに、デルファイ法により決定した。

ANCA 関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (RemIT-JAV) のデータ解析 (佐田、藤井、山村、針谷)

顕微鏡的多発血管炎 (MPA) と多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) の寛解導入療法の内容および成績を検討し、疾患間で比較した。

ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (RemIT-JAV-RPGN) のデータ収集とベースラインデータ解析 (土橋、針谷、本間、佐田、臼井)

ベースラインデータを固定し、疾患間で比較した。また、追跡データを収集し、データベースを作成した。

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

RemIT-JAV に登録され、Co-RemIT-JAV で追跡に同意した 84 例のデータを収集し、解析した。

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

Co-RemIT-JAV と同様に、RemIT-JAV-RPGN に登録した患者を追跡する観察研究計画を作成し、研究を開始した。

ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎・間質性肺炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究

(RemIT-JAV-RPGN-IP) (針谷、長坂、田中、有村、本間、土橋、佐田、臼井、坂東)

難治性腎疾患に関する調査研究班、びまん性肺疾患に関する調査研究班との共同前向きコホート研究計画の立案について協議を進めた。

### 3) 臨床病理分科会

診療ガイドラインの作成・改訂のための臨床病理学的研究 (石津、川上、菅野、高橋、土屋、宮崎)

血管炎診療の臨床病理に関する CQ を設定し、SR または個別研究による解析を行う。病理診断のエキスパートオピニオンを求めることができるコンサルテーションシステム稼働させることにより生じることが予想される問題点を抽出し、それを未然に防ぐ方策を講じる。難治性血管炎に関する調査研究班が平成 16 年度に作成した「血管炎アトラス」の病理項目を改訂しウェブ版とする。

ANCA 関連血管炎の治療反応性を予測する病態診断法に関する研究 (石津)

難治性血管炎に関する調査研究班の患者コホート (RemIT-JAV および RemIT-JAV-RPGN) を用いて、末梢血の以下の 16 個の遺伝子について治療前と治療開始後 1 週間での発現変化を realtime RT-PCR 法で解析し、治療反応性を予測する。< 解析対象とする 16 個の遺伝子 > IRF7, IFIT1, IFIT5, OASL, CLC, GBP-1, PSMB9, HERC5, CCR1, CD36, MS4A4A, BIRC4BP, PLSCR1, DEFA1/DEFA3, DEFA4, COL9A2 >

血管炎の基礎・病理学的研究、血管炎に関する横断協力 (川上)

難治性血管炎のガイドライン作成のため、

より質の高いエビデンスを構築するため、これまで血管炎との関連が明らかにされている血中Nets、抗リン脂質抗体、抗モエシン抗体などを測定し、治療前後における、臨床症状との関連を検討する。さらに、リウマトイド血管炎患者の血中抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体(抗PSPT抗体)を測定し臨床との関連を検討する。

慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス感染に伴う血管炎病変の研究(菅野)

剖検例のパラフィン包埋組織切片について、免疫組織化学・インサイトハイブリダイゼーションを施行し、EBV感染リンパ球のサブセットの同定を試みた。

ANCA 関連血管炎における対応抗原による臨床病型、予後の比較検討(高橋)

我が国において診断された MPO 陽性 MPA と PR3 陽性 MPA、ならびに MPO 陽性 GPA と PR3 陽性 GPA における臨床像、侵襲臓器の差異について言及された文献についてレビューを試みた。

日本人集団における ANCA 関連血管炎の *HLA-DRB1*、*DPB1* 遺伝子に関する研究(土屋)

本年度新規に収集された試料を含め、「厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班」(平成 11~13 年度、橋本班)、「厚生労働省抗好中球細胞質抗体関連血管炎患者の genomic DNA 収集に関する研究班」(JMAAV [尾崎班]、RemIT-JAV[榎野班]登録者対象)(平成 21 年度、針谷班)、「厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班(松尾班)」(RemIT-JAV-RPGN)、国立病院機構相模原病院および東京医科歯科大学関連病院グループにて試料提供を受けた AAV

356 例と、日本人健常対照群 596 例を対象とし、*HLA-DRB1* および *DPB1* 遺伝子型を xMAP 技術に基づく PCR-SSOP 法(WAK-Flow)により決定し、関連研究を施行した。

難治性血管炎の基礎・病理学的事項に関する研究(宮崎)

Systemic reviewが可能なCQについて、網羅的に文献検索を行い分科会で検討した。

コンサルテーションシステムを構築するために必要なシステムの構築を検討した。

血管炎アトラスの病理項目について、疾患別の担当者案および改訂のタイムスジュースに関し検討した。個別研究としてのCD72の多型、コピー数バリエーションと疾患感受性の相関に関しては、血管炎の診断を受けた患者の血管炎病巣生検組織標本をレビューし、臨床所見にも鑑みて診断を確認し、研究対象症例の絞り込み、形態学的分類に基づく統計的処理を行う。補体、免疫グロブリンおよびCD72の免疫組織化学染色を行う。FISHまたはDISHを用いて、CD72コピー数を半定量的に解析する。末梢血のB細胞も同様に解析する。

末梢血B細胞および血管炎病巣に於けるCD72、イムノグロブリン発現をReal time PCRで解析する。CD72のゲノム多型を既知のものに関してTaqMan法を用いて解析する。

#### 4) 国際研究分科会

血管炎の国際共同臨床試験(藤元、猪原、小林、濱野、古田)

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、以下の方法で3つの国際共同試験プロジェクトを進めている。

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 (RITAZAREM) (猪原)

諸外国で開始された国際共同臨床試験へ日本が参画するにあたり、共通の臨床試験プロトコルを基本的に変更することなく施行できるように日本国内での体制を整える。同時に、試験中央組織である欧州血管炎グループ (EUVAS)、米国血管炎臨床研究コンソーシアム (VCRC) および中央試験事務局との契約を締結するための条件を明らかにし、解決する。本研究は、介入を伴うランダム化比較臨床試験として UMIN-CTR に登録し、倫理的妥当性は代表者が所属する各施設の倫理委員会に諮る。

アメリカリウマチ学会/ 欧州リウマチ学会による血管炎の分類・診断基準の作成 (Diagnostic and Classification Criteria for Systemic Vasculitis: DC-VAS) に関する研究 (小林、濱野、猪原、古田)

国際会議へ出席し、討議に参加する。日本での検討事項は当研究班に報告し、論議事項は当研究班にて決定される。申請書類の作成、臨床記録票の作成、登録症例の暗号化、国際事務局への症例登録は当分科会が行う。倫理的妥当性は代表者が所属する各施設の倫理委員会に諮る。

ヨーロッパと日本の多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) の症状・予後の比較検討 (古田)

日本の参加施設募集を研究班全体に諮り、運営委員会を設けて症例収集に向けて検討する。申請書類および臨床記録票の作成は

英国側と共同して行い、登録症例の暗号化、症例登録は当分科会が行う。倫理的妥当性は代表者が所属する各施設の倫理委員会に諮る。

## 5) 横断協力分科会

診療ガイドラインの評価・検討と普及に関する検討 (高崎、要、川上、杉山、竹内、土屋、中岡、藤井、本間)

各関連学会に血管炎症候群診療ガイドライン検討委員会の設立もしくは担当委員の任命要請を行う。学会から還元された意見を取りまとめ各関連分会に報告。

新診療ガイドラインの普及を目指した年次総会内の特別講演もしくはシンポジウムの企画や講演会の開催を要請する。難治性血管炎に関する調査研究班のホームページを作成し、研究班の活動およびそこで策定されたガイドラインを一般医、ならびに国民に広く普及させる。

## C. 研究結果

平成 26 年度、本班では日本リウマチ学会を通じて厚生労働省より依頼のあった難病法施行に向けての各対象血管炎 9 疾患の疾患概要・診断基準・重症度分類の改訂作業を行った。大型血管炎分科会では特に高安動脈炎、巨細胞性動脈炎に関して、中・小型血管炎分科会では ANCA 関連血管炎に関して、最新のガイドライン作成手法に基づくガイドライン作成の準備を行った。また、全国調査に基づく ANCA 関連血管炎患者データベースを解析し、日本人患者の臨床的特徴を英文誌に報告した。全国規模の血管炎データベース構築に関しては、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、ANCA 関連血管炎に関する

具体的な登録に関する事項を検討した。臨床病理分科会では、ガイドラインに反映させる血管炎病理組織学的所見などに関して、Systematic review を行った。また、病理診断のエキスパートオピニオンを求めることができるコンサルテーションシステム構築のための具体的依頼/回答フォームを検討した。さらに「血管炎アトラス」改定に関して掲載疾患と担当者を確定した。国際協力分科会では世界統一の原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のため我が国からの症例登録を行った。多発血管炎性肉芽腫症の臨床研究（英国と共同研究）ではわが国からの症例登録を完了した。再発性 ANCA 血管炎に対するリツキシマブ治療の国際研究に関しては、国際事務局への施設登録が終了し症例登録可能な段階となった。横断協力分科会では、関連学会へのより積極的参加の要請や関連学会での本班との共同シンポジウムの開催、ホームページ作成に関する具体的検討を行った。

## 1) 大型血管炎分科会

大型血管炎に関する臨床研究（高安動脈炎(TAK)および巨細胞性動脈炎(GCA)の重症度分類・診断基準、治療ガイドライン作成に向けた研究）（磯部、赤澤、小室、杉原、種本、中岡、長谷川、山田、吉藤）

前向き・後向き研究（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多施設共同研究、高安動脈炎の治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究）ともに現在プロトコール作成段階で話し合いがすすめられている。TAK 及び GCA 共に症例数の少ない疾患であり、登録施設の数なるべく多くし登録症例数を数

多く集めることが肝要であると考えられる。

高安動脈炎の病勢を反映するバイオマーカーについて（磯部）

TNF- $\alpha$ ・IL-6 は高安動脈炎の病勢を反映する新たなバイオマーカーとなり得ることが分かった。一方で、IL-12・IL-23 は病勢を反映しなかった。また、TNF- $\alpha$  は抗 TNF- $\alpha$  抗体投与によって増加傾向を示すため、病勢を診断するにあたっては抗 TNF- $\alpha$  抗体投与を考慮する必要があることが分かった。

高安動脈炎発症感受性遺伝因子と臨床症状の相関の検討（吉藤）

高安動脈炎 84 例の臨床情報を集積し、検討したところ、リスク群 vs. 非リスク群で、大動脈弁閉鎖不全 (AR) 合併率は 50.7% vs. 12.5% ( $P < 0.01$ )と、リスク群で有意に高かった。AR 重症度は 1.05 vs. 0.87 度 ( $P < 0.01$ )と、リスク群で有意に重度であった。腹部血管病変合併率は 57.6% vs. 26.7% ( $P < 0.01$ )と、リスク群で有意に高かった。このことは、IL-12B SNP が示す高安動脈炎発症感受性遺伝因子が、病態に直接関わり症状の進行に寄与していることを示唆する。

臨床調査個人票による高安動脈炎の調査研究（渡部、種本）

新規登録者のうち男性は 222 例(16.2%、男女比 1:5)で、男性患者の増加がみられた。また、新規登録者の発病年齢は中央値 35 歳で、男女ともに高齢発病者の増加が示唆された。家族歴の保有率は 3.0%であった。最も多い合併症は高血圧、次いで大動脈弁閉鎖不全であった。大動脈弁閉鎖不全を除く多くの合併症は男性により多く認められ、男女で病態に差異がある可能性が示唆された。

## 2) 中・小型血管炎分科会

ANCA 関連血管炎 (AAV) 患者コホートの解析 (針谷、天野、伊藤、勝又、駒形、佐田、土橋、中山、堀田、本間、和田)

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の診療ガイドライン改訂に関する研究 (針谷)

重要臨床課題の決定では、「寛解導入療法」、「血漿交換療法」、「寛解維持療法」の3項目が重要臨床課題として採択された。重要臨床課題とはならなかった項目については、従来の総説形式で解説を作成し、ガイドラインに掲載することとなった。独立した作業班 (ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループ、クリニカルクエスションの作成、システムティックレビューチーム) を設置しメンバーを確定した。なお、ガイドライン作成グループは、医師以外に、医療消費者 (患者2名) にご参加頂くことにした。

アウトカムについては、「寛解導入療法」では生存率、症状改善率 (寛解率)、重篤合併症発現率、腎生存率、重篤感染症発現率 (以上は重大と評価)、患者 QOL (SF-36®)、非再燃率 (以上は重要と評価) の7項目がシステムティックレビューで検討されることとなった。クリニカルクエスションでは、CQ1:「AAVの寛解導入治療はどのようなレジメンが有用か?」、CQ2:「重篤な腎障害を伴う AAV の寛解導入療法で血漿交換は有用か?」、CQ3:「AAV の寛解維持治療はどのようなレジメンが有用か?」の3つのCQを決定した。

ANCA 関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (RemIT-JAV) のデータ解析 (佐田、藤井、

山村、針谷)

MPA 患者 78 例、GPA 患者 33 例を解析した。寛解導入に用いたプレドニンの平均投与量 (SD)、ステロイドパルス併用率、シクロホスファミド併用率は、MPA では 41(15)mg/日、44%、31%、GPA では 40(15)mg/日、39%、60%であった。6か月までにMPAの85%、GPAの87%の患者が1か月以上あけて2回のBVAS=0を達成 (BVAS寛解) した。しかし、6か月までにBVAS=0とプレドニン投与量が10mg/日以下を達成 (BVAS-GC寛解) した患者はMPAの40%、GPAの39%であった。MPAとGPAの生存率に有意差はなかったが、重症度分類別では生存率に有意差を認め、severe type はgeneralized type よりも低かった。観察期間中にBVAS寛解を達成した98例中、25例が再燃した。

ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (RemIT-JAV-RPGN) のデータ収集とベースラインデータ解析 (土屋、佐田、本間、針谷、臼井)

21例のベースラインデータが固定された。最終的な分類は、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) 28例、GPA 53例、MPA 198例、分類不能31例であった。各疾患のANCA subtype (MPO-ANCA/PR3-ANCA) の割合 (%) はEGPA 43%/4%、GPA 62%/36%、MPA 98%/4%、分類不能 88%/7%であった。各疾患の血清クレアチニン値、血清CRP値、間質性肺疾患、BVASが示された。2015年1月には全例の12ヶ月観察が、2016年1月には全例の24ヶ月観察が終了する予定である。

ANCA 関連血管炎の寛解維持療法に関する

る前向き観察研究( Co-RemIT-JAV )( 和田、原、伊藤、佐田 )

本研究には、RemIT-JAV 登録症例のうち、EGPA 9 例、GPA 23 例、MPA 41 例、分類不能 11 例が登録され、2014 年 12 月で 2 年間の追跡が完了する。12 ヶ月 ( RemIT-JAV 登録から 36 ヶ月 ) における再燃率、腎生存率、個体生存率は、EGPA 25%、100%、100%、GPA 13%、100%、95.7%、MPA 13.5%、89.2%、94.6%であった。

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

研究計画書を作成し、各施設の倫理審査委員会等での審議を依頼した。7 施設で研究計画が承認され、30 施設で審査中である (2014 年 12 月)。

ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎・間質性肺炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 ( RemIT-JAV-RPGN-IP )( 針谷、長坂、田中、有村、本間、土橋、佐田、臼井、坂東 )

将来のガイドライン改訂に有用な、治療の対照群を持つ新たな ANCA 関連血管炎患者データベース案について、難治性腎疾患に関する調査研究班、びまん性肺疾患に関する調査研究班と協議を進めた。その結果、コホート研究の対象患者に ANCA 陽性間質性肺炎患者を含めることが提案された。

### 3) 臨床病理分科会

診療ガイドラインの作成・改訂のための臨床病理学的研究 ( 石津、川上、菅野、高橋、土屋、宮崎 )

1-1. 以下の 2 つの CQ を SR の対象とし、文

献検索を行った。

CQ1:「わが国の ANCA 関連血管炎患者について、Berden らの分類 ( 糸球体病変の組織学的クラス分類 ) を適用することは有益か?」、CQ2:「わが国の PR3 陽性 MPA/GPA と MPO 陽性 MPA/GPA について、臓器障害の程度に違いがあるか?」。現時点で SR が困難な CQ については個別研究にて検討した。さらに、運用マニュアル、依頼/回答フォームを作成することとした。また、掲載疾患と担当者を確定した。

ANCA 関連血管炎の治療反応性を予測する病態診断法に関する研究 ( 石津 )

RemIT-JAV および RemIT-JAV-RPGN のコホートのうち、治療前後の末梢血から良好な RNA を抽出できた 47 症例について、16 個の遺伝子の発現変化を解析し、治療反応性良好と予測した症例が 36 例、不良と予測した症例が 11 例であった。

血管炎の基礎・病理学的研究、血管炎に関する横断協力 ( 川上 )

血管炎症候群の治療前後における血中 Nets、抗 PSPT 抗体、抗モエシン抗体などと臨床症状との関連では、測定を終了し、現在、臨床データとの統計的解析中。リウマトイド血管炎患者における血中抗 PSPT 抗体の検討では、リウマトイド血管炎の発症メカニズムとの関連性が想定された。

慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス感染に伴う血管炎病変の研究 ( 菅野 )

血管炎の背景要因として慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス ( EBV ) 感染 ( CAEBV ) に注目し、EBV 再活性化に引き続く CAEBV を来した後、血管炎病変に伴う腸間膜動脈の内腔狭窄に由来すると判断される腸管虚血、穿孔、敗血症を呈した剖検例について、

その血管病変での EBV 感染リンパ球の有無について検討した。その結果、CD8 陽性 T 細胞に EBV 感染が示され、CAEBV の病態を確認するとともに、こうしたリンパ球浸潤を伴う血管炎であることが明らかとなった。

ANCA 関連血管炎における対応抗原による臨床病型、予後の比較検討（高橋）

文献検索より、欧米に比して我が国では MPO 陽性 GPA の頻度が高いこと、MPO 陽性 GPA は PR3 陽性 GPA に比較して、鼻、副鼻腔病変が少ないのに対し間質性肺病変が多いなど、GPA としては非定型的病型を示すことが多いこと、また MPO 陽性 GPA は PR3 陽性 GPA よりも女性に多く、より高齢で、中耳炎や神経症状を呈しやすいこと、腎機能障害は軽度で予後良好であるとの記載がみられた。今後、文献検索の範囲を広げ MPA における MPO、PR3 陽性間での臨床病型、侵襲臓器の差異についても検討し、ANCA 関連疾患における対応抗原に共通する病像・病型について検討を行う。

日本人集団における ANCA 関連血管炎の HLA-DRB1、DPB1 遺伝子に関する研究（土屋）

日本人 MPA, MPO-ANCA 陽性群において、DRB1\*09:01 と疾患感受性の関連、DRB1\*13:02 と疾患抵抗性との関連が確認された。一方、PR3-ANCA 陽性群においては、ヨーロッパ系集団同様、DPB1\*04:01 が疾患感受性に関連する傾向が認められた。一方、DPB1\*04:01 は DRB1\*13:02 と連鎖不平衡にあり、MPO-ANCA 陽性群では抵抗性との関連が認められた。また、日本人では GPA のほぼ半数が MPO-ANCA 陽性であったが、PR3-ANCA 単独陽性 GPA では

DPB1\*04:01 と疾患感受性との関連が認められたのに対し、MPO-ANCA 単独陽性 GPA ではこの関連は認められず、DRB1\*09:01 の増加傾向が認められた。

難治性血管炎の基礎・病理学的事項に関する研究（宮崎）

病理診断のエキスパートオピニオンを求めることができるコンサルテーションシステムを構築する準備、平成16年度本研究班作製の「血管炎アトラス」を改訂するために、平成16年度版をベースとしたウェブコンテンツ作成の準備を行った。また、難治性血管炎の基礎・病理学的事項に関する個別研究として、ヒト全身性血管炎発症感受性とCD72多型・発現動態の関連についての研究を行った。

#### 4) 国際研究分科会

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 (RITAZAREM) (猪原)

2014年11月現在、全世界で23施設(米9, 英6, 日本5, 加2, 豪1)が試験を開始し、これまでに全世界合計66名の被験者が登録されている。このうち45名が4ヶ月に達しランダム化された。なお、現時点では我が国からの登録症例は1症例のみであり、今後の症例登録が期待されている。2014年11月Pre-ACR VCRC/EUVAS会議にて登録期間/試験期間の延長が話し合われた。延長される場合、登録期間は2013年4月～2015年12月、試験期間は2013年4月～2018年12月となる予定である。

アメリカリウマチ学会/ 欧州リウマチ学会による血管炎の分類・診断基準の

作成 ( Diagnostic and Classification Criteria for Systemic Vasculitis:DC-VAS ) に関する研究 ( 小林、濱野、猪原、古田 )

本年 9 月末の時点で世界 122 施設より 4,290 例の症例登録がなされている( DCVAS Web 上での日本からの登録確認例数は 19 施設からの 164 例 )。目標は全体で 3500 例であるが、疾患によって、また、対照疾患( コントロール ) 症例の登録が少ない状況である。そのため、症例登録期間の延長が 2015 年 12 月までとなり、特に、日本から顕微鏡的多発血管炎、高安動脈炎、対照疾患症例などを登録することが必要であると考えられる。現在我が国より、19 施設が参加している。代表者が所属する各施設の倫理委員会で承認された後は、日本事務局 ( 国際研究協力分科会長 藤元昭一 ) に症例データを送って頂き、事務局において Web 登録する事で、研究は進行中である。

ヨーロッパと日本の多発血管炎性肉芽腫症 ( GPA ) の症状・予後の比較研究 ( 古田 )

14施設 ( 膠原病内科 6、腎臓 3、腎・膠原病 2、膠原病・呼吸器 1、呼吸器 1、耳鼻科 1 ) から 88 症例が登録され本年度当初に症例収集は終了した。そのうち修正 ACR の基準を満たす 82 症例を日本側症例として採用することになった。コントロールは同期間の英国 Cambridge 大学のコホート 128 症例とした。現在解析途中であるが、日本の GPA は英国と比較して、高齢発症、2)PR3-ANCA 陽性率が低いこと、発症時の血清クレアチニン値が低いこと、肺病変の合併割合が高いことが確認された。一方、5 年生存率は英国が優れていたが、無再発生存率は日本の方が高いという結果が得られている。

## 5 ) 横断協力分科会

診療ガイドラインの評価・検討と普及に関する検討 ( 高崎、要、川上、杉山、竹内、土屋、中岡、藤井、本間 )

調査票の改訂に関して、厚生労働省の依頼により、「今後の難病対策のあり方に関する研究」班事務局の科学院より策定された血管炎新患者調査票について日本リウマチ学会と共同でその改訂作業を実施した。また、新個人調査票、診断および重症度基準の策定に関して、難病法に基づく新規認定血管炎の診断基準、患者個人調査票および重症度基準の策定につき学会と協力し取り組んだ。さらに、既存の認定疾患に対する重症度基準も学会と協力して策定した。関連学会への協力要請に関して、日本耳鼻科学会も関連学会への参加を要請し承認された。また、他の各関連学会に当調査研究班で作成するガイドラインをスムーズに運用してもらうために、各関連学会に委員の任命を働きかけていくことが確認された。ホームページの作成に関しては、他の各分科会からのガイドライン作成が完了するまでの当面の作業として、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の作成を進める方針が決定した。その一環としてホームページにおける患者向けの疾患説明ページの作成を各関連部会の助力を得て行うことが承認された。治療ガイドラインのアンケート調査に関して、以前に当調査研究班より作成されたガイドラインの使用状況や評価に関するアンケート調査を施行していくことが決定された。

関連学会との共同シンポジウムに関して、

広報活動のひとつとして次々回の日本リウマチ学会総会において、このテーマにて共同シンポジウムが開催することが了承された。同様に他の関連学会においても同様なシンポジウムを開催して頂くように働きかけて行く事も本分科会で決定した。

#### D. 健康危険情報

なし

#### E. 研究発表

##### 1 . 論文発表

- 1) Yamakawa N, Fujimoto M, Kawabata D, Terao C, Nishikori M, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Yoshifuji H, Ohmura K, Fujii T, Kitano T, Kondo T, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Saji H, Takaori-Kondo A, Matsuda F, Haga H, Mimori T: A clinical, pathological, and genetic characterization of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders. *J Rheumatol.* 41 (2): 293-9, 2014.
- 2) Tanaka K, Terao C, Ohmura K, Takahashi M, Nakashima R, Imura Y, Yoshifuji H, Yukawa N, Usui T, Fujii T, Mimori T, Matsuda F: Significant association between CYP3A5 polymorphism and blood concentration of tacrolimus in patients with connective tissue diseases. *J Hum Genet.* 59 (2): 107-9, 2014.
- 3) Terao C, Hashimoto M, Furu M, Nakabo S, Ohmura K, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Yoshifuji H, Matsuda F, Ito H, Fujii T, Mimori T: Inverse association between air pressure and rheumatoid arthritis synovitis: *PLoS One.* 9 (1): e85376, 2014.
- 4) Yokoyama T, Fujii T, Kondo-Ishikawa S, Yamakawa N, Nakano M, Yukawa N, Yoshifuji H, Ohmura K, Mimori T: Association between anti-U1 ribonucleoprotein antibodies and inflammatory mediators in cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 23(7): 635-642, 2014.
- 5) Terao C, Yoshifuji H, Mimori T: Recent advances in Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis.* 17 (3): 238-47, 2014.
- 6) Yamamoto N, Yamaguchi H, Ohmura K, Yokoyama T, Yoshifuji H, Yukawa N, Kawabata D, Fujii T, Morita S, Nagata S, Mimori T: Serum milk fat globule epidermal growth factor 8 elevation may subdivide systemic lupus erythematosus into two pathophysiologically distinct subsets. *Lupus.* 23(4): 386-394, 2014.
- 7) Tsuji H, Yoshifuji H, Fujii T, Matsuo T, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Ohmura K, Sumiyoshi S, Mimori T: Visceral disseminated varicella zoster virus infection after rituximab treatment for granulomatosis with polyangiitis. *Mod Rheumatol.* 27: 1-7, 2014.
- 8) Nakajima T, Kawabata D, Nakabo S, Miyagawa-Hayashino A, Yukawa N, Yoshifuji H, Ohmura K, Fujii T, Mimori T: Successful treatment with tocilizumab in a case of intralymphatic histiocytosis associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med.* 53 (19): 2255-2258, 2014.

- 9) Shiheido H, Kitagori K, Sasaki C, Kobayashi S, Aoyama T, Urata K, Oku T, Hirayama Y, Yoshitomi H, Hikida M, Yoshifuji H, Mimori T, Watanabe T, Shimizu J: Human T cells expressing BEND3 on their surface represent a novel subpopulation that preferentially produces IL-6 and IL-8. *Immun Inflamm Dis.* 2(1): 35-43, 2014.
- 10) 吉藤 元: 【循環器における炎症性疾患 - 病態から診療へ - 】 高安動脈炎. *Circulation.* 4 (4): 61-67, 2014.
- 11) 吉藤 元: 【臨床医のための血管炎の知識 up-to-date】 《実地医家に役立つ血管炎の診療のポイント》 血管炎の診断に際し感度または特異度が高い所見. *Modern Physician.* 34 (9): 1052-1057, 2014.
- 12) 寺尾 知可史, 吉藤 元, 三森 経世, 松田 文彦: 高安動脈炎疾患感受性 HLA アレルおよびアミノ酸. *日本臨床免疫学会会誌.* 37 (3): 166-170, 2014.
- 13) Nakayama A et al: Predictors of mortality after emergency or elective repair of abdominal aortic aneurysm in a Japanese population. *Heart Vessels.* 29: 65-70, 2014.
- 14) Kobayashi N et al: Porphyromonas gingivalis promotes neointimal formation after arterial injury through toll-like receptor 2 signaling. *Heart Vessels.* 29: 542-549, 2014.
- 15) Takahashi T et al: Clinical correlation of brachial artery flow-mediated dilation in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol.* 24: 106-111, 2014.
- 16) Takeda Y et al: Endovascular Aortic Repair Increases Vascular Stiffness and Alters Cardiac Structure and Function. *Circ J.* 78: 322-328, 2014.
- 17) Hara H et al: A rare case of anomalous origin of the left anterior descending artery from the pulmonary artery. *Int J Cardiol.* 172: e66-68, 2014.
- 18) Nakayama A et al: Coronary atherosclerotic lesions in patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm. *Heart Vessels.* in press, 2014.
- 19) Takata M et al: Impairment of flow-mediated dilation correlates with aortic dilation in patients with Marfan syndrome. *Heart Vessels.* 29: 478-485, 2014.
- 20) Suzuki JI et al: Incidence of periodontitis in Japanese patients with cardiovascular diseases: a comparison between abdominal aortic aneurysm and arrhythmia. *Heart Vessels.* in press, 2014.
- 21) Suzuki J et al: Periodontitis in cardiovascular disease patients with or without Marfan syndrome--a possible role of Prevotella intermedia. *PLoS One.* 9: e95521, 2014.
- 22) Suzuki J: High incidence of periodontitis in Japanese patients with abdominal aortic aneurysm. *Int Heart J.* 55: 268-270, 2014.
- 23) Arita Y, Nakaoka Y\*, Matsunaga T, Kidoya H, Yamamizu K, Arima Y, Hashimoto-Kataoka T, Ikeoka K, Yasui T, Masaki T, Yamamoto K, Higuchi K, Park JS, Shirai M, Nishiyama K, Yamagishi H, Otsu K, Kurihara H, Minami T,

- Yamauchi-Takahara K, Koh GY, Mochizuki N, Takakura N, Sakata Y, Yamashita JK, Komuro I: Myocardium-derived angiopoietin-1 is essential for coronary vein formation in the developing heart. *Nature Communications*. 5: 4552, 2014.
- 24 ) Park DY, Lee J, Park I, Choi D, Lee S, Song S, Hwang Y, Hong KY, Nakaoka Y, Makinen T, Kim P, Alitalo K, Hong YK, Koh GY: Lymphatic regulator PROX1 determines Schlemm's canal integrity and identity. *J Clin Invest*. 124(9): 3960-3974, 2014.
- 25 ) 中岡良和: 高安動脈炎の標準的治療. *Modern Physician*. 34(9): 1034-1039, 2014.
- 26 ) 中岡良和: Neuregulin-1/ErbB シグナルの心血管系における生理機能. *医学のあゆみ*. 350(3): 200-206, 2014.
- 27 ) Yumura W, Kobayashi S, Suka M, Hayashi T, Ito S, Nagafuchi H, Yamada H, Ozaki S: Assessment of the Birmingham vasculitis activity score in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: sub-analysis from a study by the Japanese Study Group for MPO-ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol*. 24(2): 304-309, 2014.
- 28 ) Ito S, Ogishima H, Kondo Y, Sugihara M, Hayashi T, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, Sumida T: Early diagnosis and treatment of steroid-induced diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases. *Mod Rheumatol*. 24(1): 52-59, 2014.
- 29 ) Kobayashi T, Okada M, Ito S, Kobayashi D, Ishida K, Kojima A, Narita I, Murasawa A, Yoshie H: Assessment of interleukin-6 receptor inhibition therapy on periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. *J Periodontol*. 85(1): 57-67, 2014.
- 30 ) Yokoyama T, Kobayashi T, Ito S, Yamagata A, Ishida K, Okada M, Oofusa K, Murasawa A, Yoshie H: Comparative analysis of serum proteins in relation to rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. *J Periodontol*. 85(1): 103-112, 2014.
- 31 ) Oka S, Furukawa H, Kawasaki A, Shimada K, Sugii S, Hashimoto Komiya A, Fukui N, Ito S, Nakamura T, Saisho K, Katayama M, Tsunoda S, Sano H, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S: Protective Effect of the HLA-DRB1\*13:02 Allele in Japanese Rheumatoid Arthritis Patients. *PLOS one*. 9(6): e99453, 2014.
- 32 ) Ito S, Megumi Unno M, Kobayashi D, Oh K, Otani H, Abe A, Ishikawa H, Akira Murasawa A, Narita I, Nakazono K: Dose escalation of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *J New Rem & Clin*. 63(8): 1302-1315, 2014.
- 33 ) Kawasaki A, Furukawa H, Nishida N, Warabi E, Kondo Y, Ito S, Matsumoto I, Kusaoi M, Amano H, Suda A, Nagaoka S, Setoguchi K, Nagai T, Hirohata S, Shimada K, Sugii S, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Ohno S, Katayama M,

- Okamoto A, Kono H, Tokunaga K, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tohma S, Tsuchiya N: Association of functional polymorphisms in interferon regulatory factor 2 (IRF2) with susceptibility to systemic lupus erythematosus: a case-control association study. *PLOS ONE*. 9(10): 1-10, 2014.
- 34 ) Oh K, Ito S, Unno M, Kobayashi D, Azuma C, Abe A, Otani H, Ishikawa H, Nakazono K, Narita I, Murasawa A: Decrease in disease activity of rheumatoid arthritis during treatment with adalimumab depends on the dose of methotrexate. *Intern Med*. in press, 2014.
- 35 ) Harigai M, Mochida S, Mimura T, Koike T, Miyasaka N: A proposal of management of rheumatic disease patients with hepatitis B virus infection receiving immunosuppressive therapy. *Mod Rheumatol*. 24(1): 1-7, 2014.
- 36 ) Nishimura K, Omori M, Sato E, Katsumata Y, Gono T, Kawaguchi Y, Harigai M, Yamanaka H, Ishigooka J: New-onset psychiatric disorders after corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus: an observational case-series study. *J Neurol*. 261(11): 2150-2158, 2014.
- 37 ) Sakai R, Cho SK, Nanki T, Koike R, Watanabe K, Yamazaki H, Nagasawa H, Amano K, Tanaka Y, Sumida T, Ihata A, Yasuda S, Nakajima A, Sugihara T, Tamura N, Fujii T, Dobashi H, Miura Y, Miyasaka N, Harigai M; For the REAL study group: The risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors decreased over time: a report from the registry of Japanese rheumatoid arthritis patients on biologics for long-term safety (REAL) database. *Rheumatol Int*. 34(12): 1729-1736, 2014.
- 38 ) Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Dobashi H, Takasaki Y, Ito S, Yamada H, Wada T, Hirahashi J, Arimura Y, Makino H: Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res Ther*. 16(2): R101, 2014.
- 39 ) Kawasumi H, Gono T, Kawaguchi Y, Kaneko H, Katsumata Y, Hanaoka M, Kataoka S, Yamanaka H: IL-6, IL-8, and IL-10 are associated with hyperferritinemia in rapidly progressive interstitial lung disease with polymyositis/dermatomyositis. *Biomed Res Int*. 2014: 815245, 2014.
- 40 ) Gono T, Kaneko H, Kawaguchi Y, Hanaoka M, Kataoka S, Kuwana M, Takagi K, Ichida H, Katsumata Y, Ota Y, Kawasumi H, Yamanaka H: Cytokine profiles in polymyositis and dermatomyositis complicated by rapidly progressive or chronic interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 53(12): 21962-203, 2014.
- 41 ) Sada KE, Amano K, Uehara R, Yamamura M, Arimura Y, Nakamura Y, Makino H;

- Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan: A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan. *Mod Rheumatol.* 24(4): 640-644, 2014.
- 42) Katsuyama T, Sada KE, Makino H: Current Concept and Epidemiology of Systemic Vasculitides. *Allergol Int.* Online publication, 2014.
- 43) Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Arimura Y, Makino H; for the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.: Issues associated with the Ministry of Health, Labour and Welfare diagnostic criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Reclassification of patients in the prospective cohort study of Remission Induction Therapy in Japanese patients with ANCA-associated vasculitides according to the MHLW criteria. *Mod Rheumatol.* Online publication, 2014.
- 44) 勝山恵理、佐田憲映: 高齢者のリウマチ性疾患 顕微鏡的多発血管炎. *リウマチ科.* 53(1): 1-5, 2014.
- 45) 佐田 憲映, 榎野 博史: 【血管炎】わが国の血管炎の現状と今後の展望. *日本腎臓学会誌.* 56(2): 65-69, 2014.
- 46) 山村 昌弘, 佐田 憲映, 針谷 正祥, 藤井 隆夫, 石津 明洋, 有村 義宏, 榎野 博史: 免疫と内科疾患 その病態と治療最前線 抗好中球細胞質抗体(ANCA) 関連血管炎の病態と治療の最前線. *日本内科学会雑誌.* 103(9): 2121-2129, 2014.
- 47) 山村 裕理子, 佐田 憲映: 【臨床医のための血管炎の知識 up-to-date】《血管炎の診断・治療のポイント》 小型血管炎の標準治療. *Modern Physician.* 34(9): 1040-1044, 2014.
- 48) Terai C, Tsutsumi T, Sakurai T, Moriguchi M, Azuma T, Kaneko M, Kawagoe M, Hoshi K, Yoshida H, Matsui T, Nakajima K, Okuyama A, Nishi E, Amano K, Ota M, Mimura T, Chino K, Aoki K, Handa Y, Hirose T, Kida I, Kobayashi S, Suzuki K, Matsuzaki T, Kuga Y: The efficacy of mizoribine for the treatment of rheumatoid arthritis and its correlation with renal function. *Mod Rheumatol.* 24(6): 892-896, 2014.
- 49) Yumura W, Kobayashi S, Suka M, Hayashi T, Ito S, Nagafuchi H, Yamada H, Ozaki S: Assessment of the Birmingham vasculitis activity score in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: sub-analysis from a study by the Japanese Study Group for MPO-ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol.* 24(6): 892-896, 2014.
- 50) 公文 義雄、野島 滋、木俣 敬仁、小林 茂人: 日常臨床で経験した脊椎関節炎の骨盤部 MRI 病変. *日本脊椎関節学会誌.* 6(1): 83-87, 2014.
- 51) 谷口 義典, 井上 紘輔, 藤本 新平, 寺田 典生, 辛島 尚, 執印 太郎, 公文 義雄, 有井 薫, 吉永 泰彦, 小林 茂人: 膀胱癌患者における BCG 膀胱内注入療法後反応性関節炎の後ろ向き調査.

- 日本脊椎関節炎学会誌. 6(1): 55-60, 2014.
- 52) 藤元 昭一, 小林 茂人, 鈴木 和男:  
【血管炎】血管炎の疫学と分類 国際比較研究・国際的動向. 日本腎臓学会誌. 56(2): 80-86, 2014.
- 53) 田村 直人, 多田 久里守, 高崎 芳成, 井上 久, 小林 茂人: 強直性脊椎炎の病態 炎症と骨新生について. 日本脊椎関節炎学会誌. 6(1): 19-26, 2014.
- 54) 小林 茂人: 全身性疾患と関連する耳鼻咽喉科疾患 ステロイド、免疫抑制剤の使い方. 日本耳鼻咽喉科学会会報. 117(9): 1233-1235, 2014.
- 55) 小林 茂人, 木田 一成, 板津 智子, 恩田 紀更, 河井 正晶: ガイドラインに照らして考える ふつうの血管炎】(Part5)他科から皮膚血管炎はどうみられているのか(case 10) 膠原病内科からみた皮膚血管炎 身近で見つけよ! 巨細胞性動脈炎(GCA)の下腿病変. Visual Dermatology. 3(7): 799-801, 2014.
- 56) 小林 茂人, 木田 一成, 多田 久里守:  
【内科疾患 最新の治療 明日への指針】(第6章)膠原病・免疫・アレルギー反応性関節炎(Reiter 症候群). 内科. 113(6): 1369-1370, 2014.
- 57) 小林 茂人, 多田 久里守, 木田 一成:  
【最新関節リウマチ学-寛解・治癒を目指した研究と最新治療-】 類縁疾患 反応性関節炎(Reiter(ライター)症候群). 日本臨床. 72(3): 408-414, 2014.
- 58) 藤元昭一、小林茂人、鈴木和男: 特集: 血管炎. 血管炎の疫学と分類~国際比較研究・国際的動向~. 日腎会誌. 56: 80-86, 2014.
- 59) Furuta S, Chaudhry AN, Hamano Y, Fujimoto S, Nagafuchi H, Makino H, Matsuo S, Ozaki S, Endo T, Muso E, Ito C, Kusano E, Yamagata M, Ikeda K, Kashiwakuma D, Iwamoto I, Westman K, Jayne D: Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis patients between Europe and Japan. J Rheumatol. 41: 325-333, 2014.
- 60) 菅野祐幸: 関節リウマチにおける血管新生. 日本臨床. 72 巻増刊号 3: 277-279, 2014.
- 61) Imamoto T, Nakazawa D, Shida H, Suzuki A, Otsuka N, Tomaru U, Ishizu A: Possible linkage between microscopic polyangiitis and thrombosis via neutrophil extracellular traps. Clin Exp Rheumatol. 32(1): 149-150, 2014.
- 62) Yamada Y, Tomaru U, Ishizu A, Kiuchi T, Kasahara M, Matsuno Y: Expression of thymoproteasome subunit  $\beta 5t$  in type AB thymoma. J Clin Pathol. 67(3): 276-278, 2014.
- 63) Hamano R, Baba T, Sasaki S, Tomaru U, Ishizu A, Kawano M, Yamagishi M, Mukaida N: Ag and IL-2 immune complexes efficiently expand Ag-specific Treg cells that migrate in response to chemokines and reduce localized immune responses. Eur J Immunol. 44(4): 1005-1015, 2014.
- 64) Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, Ishizu A: Enhanced formation and disordered regulation of NETs in MPO-ANCA-associated microscopic

- polyangiitis. *J Am Soc Nephrol.* 25(6): 990-997, 2014.
- 65) Yoshida T, Konno S, Tsujino I, Sato T, Ohira H, Chen F, Date H, Ishizu A, Haga H, Tanino M, Nishimura M: Severe pulmonary hypertension in adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: The effect of sildenafil as a bridge to lung transplantation. *Internal Med.* 53(17): 1985-1990, 2014.
- 66) Sugawara H, Matsumoto T, Hotta H, Yoshida D, Kato N, Ohhata J, Ishii K, Yuda S, Murakami T, Shibata S, Ishizu A, Ooiwa H, Fujise Y, Nakata T: Aortic valve aneurysm responsible for acute congestive heart failure and histological findings: A case report. *J Cardiol Cases.* 10: 100-103, 2014.
- 67) Matsui Y, Tomaru U, Miyoshi A, Ito T, Fukaya S, Miyoshi H, Atsumi T, Ishizu A: Overexpression of TNF- $\alpha$  converting enzyme promotes adipose tissue inflammation and fibrosis induced by high fat diet. *Exp Mol Pathol.* 97(3): 354-358, 2014.
- 68) Iinuma C, Waki M, Kawakami A, Yamaguchi M, Tomaru U, Sasaki N, Masuda S, Matsui Y, Iwasaki S, Baba T, Kasahara M, Yoshiki T, Paletta D, Herrmann T, Ishizu A: Establishment of vascular endothelial cell-reactive type II NKT cell clone from rat model of autoimmune vasculitis. *Int Immunol.* in press.
- 69) Ishihara S, Yasuda M, Ishizu A, Ishikawa M, Shirato H, Haga H: Activating transcription factor 5 enhances radioresistance and malignancy in cancer cell. *Oncotarget.* in press.
- 70) Tomaru U, Tsuji T, Kiuchi S, Ishizu A, Suzuki A, Otsuka N, Ito T, Ikeda H, Fukasawa Y, Kasahara M: Decreased expression of a thymus-specific proteasome subunit  $\beta 5t$  in Down syndrome patients. *Histopathology.* in press.
- 71) 中沢大悟, 西尾妙織, 外丸詩野, 渥美達也, 石津明洋: 血管炎の発症機序と NETs. *日本腎臓学会誌.* 56(2): 117-123, 2014.
- 72) 山村昌弘, 佐田憲映, 針谷正祥, 藤井隆夫, 石津明洋, 有村義宏, 榎野博史: 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の病態と治療の最前線. *日本内科学会雑誌.* 103(9): 2012-2129, 2014.
- 73) 石津明洋: 好中球細胞外トラップの異常と MPO-ANCA 関連血管炎. *日本小児腎臓病学会雑誌.* 27(2): 81-85, 2014.
- 74) 石津明洋: 血管炎の新たなバイオマーカー. *Modern Physician.* 34(9): 1075-1079, 2014.
- 75) 川上民裕: 「私の処方」シクロフォスファミドパルス療法 皮膚動脈炎やリウマトイド血管炎に対して. *Modern Physician.* 34: 427-428, 2014.
- 76) 川上民裕: 皮膚を主体とする血管炎と全身疾患 血液病の皮膚病変を診る. *血液フロンティア.* 24: 687-693, 2014.
- 77) 川上民裕: 紫斑 特集 内科医のための皮疹の診かたのロジック. *Medicina.* 51: 808-812, 2014.
- 78) 川上民裕: 羅針盤 血管炎、敬遠して

- いませんか? *Visual Dermatology*. 13: 747, 2014.
- 79) 川上民裕: ガイドラインに照らして考えるふつうの血管炎. *Visual Dermatology*. 13: 750-756, 2014.
- 80) 岡野達郎、川上民裕: 皮膚科が中心となり加療した顕微鏡的多発血管炎. *Visual Dermatology*. 13: 792-795, 2014.
- 81) 木村聡子、川上民裕: 皮膚科が中心となり加療した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss 症候群). *Visual Dermatology*. 13: 796-798, 2014.
- 82) 川上民裕: 皮膚科診療における血管炎の Quality Indicator. *Visual Dermatology*. 13: 1122-1126, 2014.
- 83) 川上民裕: 小型血管炎の特徴と診断特集「臨床医のための血管炎の知識 up-to-date」*Modern Physician*. 34: 1029-1033, 2014.
- 84) 川上民裕: 顕微鏡的多発血管炎の皮膚病変と他の血管炎の皮膚病変との違いはあるの? 「あなたも名医! 見逃すと怖い血管炎 - 日常診療に潜む兆候に気づこう!」*Jmedmook*. 35: 148-153, 2014.
- 85) 川上民裕: ベーチェット病 今日の治療指針. 56: 1112-1113, 2014.
- 86) Gazal S, Sacre K, Allanore Y, Teruel M, Goodall AH (The CARDIOGENICS consortium), Tohma S, Alfredsson L, Okada Y, Xie G, Constantin A, Balsa A, Kawasaki A, Nlicaise P, Amos C, Rodriguez-Rodriguez L, Chioccia G, Boileau C, Zhang J, Vittecoq O, Barnetche T, Gonzalez-Gay MA, Furukawa H, Cantagrel A, Le Loet X, Sumida T, Hurtado-Nedelec M, Richez C, Chollet-Martin S, Schaevebeke T, Combe B, Khoriaty L, Coustet B, El-Benna J, Siminovitch K, Plenge R, Padyukov L, Martin J, Tsuchiya N, Dieude P.: Identification of secreted phosphoprotein 1 gene as a new rheumatoid arthritis susceptibility gene. *Ann Rheum Dis*. Published Online First: 21st Jan 2014. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204581, 2014.
- 87) Furukawa H, Kawasaki A, Oka S, Ito I, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Kusaoi M, Amano H, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Kono H, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Katayama M, Migita K, Suda A, Ohno S, Hashimoto H, Takasaki Y, Sumida T, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S: Human leukocyte antigens and systemic lupus erythematosus: A protective role for the HLA-DR6 alleles DRB1\*13:02 and \*14:03. *PLoS ONE*. 9(2): e87792. doi:10.1371/journal.pone.0087792, 2014.
- 88) Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Miyashita T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S: HLA-DRB1\*08:02 is associated with bucillamine-induced proteinuria in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Biomarker Insights*. 9: 23-28. doi: 10.4137/BMI.S13654, 2014.
- 89) Dang TN, Naka I, Sa-Ngasang A, Anantapreecha S, Chanama S, Wichukchinda N, Sawanpanyalert P,

- Patarapotikul J, Tsuchiya N, Ohashi J: A replication study confirms the association of GWAS-identified SNPs at MICB and PLCE1 in Thai patients with dengue shock syndrome. *BMC Med Genet.* 15(1): 58 doi: 10.1186/1471-2350-15-58, 2014.
- 90) 土屋尚之: RA におけるグランザイム B 遺伝子(GZMB)多型と関節破壊進行度との関連. *リウマチ科.* 51(1): 89-92, 2014.
- 91) 土屋尚之: 関節リウマチの病因研究:概論. *日本臨床.* 72(Suppl.3): 35-39, 2014.
- 92) 土屋尚之: ANCA 関連血管炎の集団差と HLA. *分子リウマチ治療.* 7: 103-106, 2014.
- 93) 土屋尚之: はじめに (特集企画「HLA のブレイクスルー-臨床応用と疾患研究の進歩」). *医学のあゆみ.* 251(4): 265, 2014.
- 94) 土屋尚之: 全身性強皮症の疾患感受性遺伝子解析. *医学のあゆみ.* 251(8): 614-619, 2014.
- 95) Gorai M, Ogasawara M, Matsuki Y, Yamada Y, Murayama G, Sugisaki N, Nemoto T, Ando S, Minowa K, Kon T, Tada K, Matsushita M, Yamaji K, Tamura N, Takasaki Y: Weighting with the Lansbury articular index improves the correlation of ultrasound score with serum matrix metalloproteinase-3 level in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol.* 24: 315-919, 2014.
- 96) Yamada R, Kusaoi M, Murayama G, Yasui M, Hishinuma R, Nemoto T, Hohtatsu K, Kageyama M, Kawamoto T, Sugimoto K, Sekiya F, Kon T, Ogasawara M, Kempe K, Yamaji K, Tsuda H, Takasaki Y: Reduction in bradykinin generation during leukocytapheresis using novel cellsorba(TM) CS-180S: Effects of changing the filling solution. *J Clin Apher.* 29: 90-96, 2014.
- 97) Kaneko T, Amano H, Kawano S, Minowa K, Ando S, Watanabe T, Nakano S, Suzuki J, Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y: Increased serum concentration of BAFF/APRIL and IgA2 subclass in patients with mixed connective tissue disease complicated by interstitial lung disease. *Mod Rheumatol.* 24: 310-315, 2014.
- 98) Masuda H, Miyazaki T, Shimada K, Tamura N, Matsudaira R, Yoshihara T, Ohsaka H, Sai E, Matsumori R, Fukao K, Hiki M, Kume A, Kiyanagi T, Takasaki Y, Daida H: Disease duration and severity impacts on long-term cardiovascular events in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J Cardiol.* 64: 566-570, 2014.
- 99) Nakashima R, Imura Y, Hosono Y, Aeto M, Murakami A, Watanabe K, Handa T, Mishima M, Hirakata M, Takeuchi T, Fujio K, Yamamoto K, Kohsaka H, Takasaki Y, Enomoto N, Suda T, Chida K, Hisata S, Nukiwa T, Mimori T: The multicenter study of a new assay for simultaneous detection of multiple anti-aminoacyl-tRNA synthetases in myositis and interstitial pneumonia. *PLoS One.* 9: e85062, 2014.
- 100) Doe K, Nozawa K, Hiruma K, Yamada Y,

- Matsuki Y, Nakano S, Ogasawara M, Nakano H, Ikeda T, Ikegami T, Fujishiro M, Kawasaki M, Ikeda K, Amano H, Morimoto S, Ogawa H, Takamori K, Sekigawa I, Takasaki Y: Antibody against chromatin assembly factor-1 is a novel autoantibody specifically recognized in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 23: 1031-1041, 2014.
- 101) Doe K, Nozawa K, Okada T, Tada K, Yamaji K, Tamura N, Takasaki Y: Usefulness of minor salivary gland biopsy in the diagnosis of IgG4-related disease: a case report. *Int J Clin Exp Pathol*. 7: 2673-2677, 2014.
- 102) Suzuki S, Morimoto S, Fujishiro M, Kawasaki M, Hayakawa K, Miyashita T, Ikeda K, Miyazawa K, Yanagida M, Takamori K, Ogawa H, Sekigawa I, Takasaki Y: Inhibition of the insulin-like growth factor system is a potential therapy for rheumatoid arthritis. *Autoimmunity*. Inpress. 1-8, 2014.
- 103) Tokai N, Ogasawara M, Gorai M, Matsuki Y, Yamada Y, Murayama G, Sugisaki N, Nemoto T, Ando S, Minowa K, Kon T, Tada K, Matsushita M, Yamaji K, Tamura N, Makino S, Takasaki Y: Predictive value of bone destruction and duration of clinical remission for subclinical synovitis in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. Inpress. 1-6, 2014.
- 104) 高崎芳成: 関節リウマチの分類基準 1987年基準から2010年基準へ. *日本医師会雑誌*. 142: 2197-2201, 2014.
- 105) 高崎芳成: 全身性エリテマトーデス. *Keynote R・A*. 2: 11-15, 2014.
- 106) 高崎芳成: レミケード(インフリキシマブ). *日経メディカル年未年始特別版 治療薬の今、未来*. 58-59, 2014.
- 107) 高崎芳成: ステロイド. *カレントセラピー*. 32: 55-59, 2014.
- 108) 高崎芳成: 関節リウマチ治療の現在 未来 薬物療法. *流*. 308: 18-29, 2014.
- 109) 高崎芳成: リウマチ性疾患診療の現状と今後の課題. *日本内科学会雑誌*. 103: 2391-2394, 2014.
- 110) 高崎芳成: 混合性結合組織病: 抗U1RNP抗体. *リウマチ科*. 52: 364-367, 2014.
- 111) 藤井隆夫: リウマチ学: 診断と治療の進歩. I. 診断法の進歩. 自己抗体. *日本内科学会会誌*. 103: 2395-2400, 2014.
- 112) 藤井隆夫: イラストで見る・自己免疫疾患の発症機序を解き明かす鍵とは? *Mebio*. 31: 70-81, 2014.
- 113) 藤井隆夫: リウマチ・膠原病における分子標的治療の最前線. *CD20/CD22*. *最新医学*. 69: 274-279, 2014.
- 114) Hashimoto M, Fujii T, et al: Increase of hemoglobin levels by anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) in rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 9: e98202, 2014.
- 115) Fujita Y, Fujii T, et al: Deficient leptin signaling ameliorates systemic lupus erythematosus lesions in MRL/Mp-Faslpr mice. *J Immunol*. 192: 979-984, 2014.
- 116) Ito Y, Hashimoto M, Fujii T, et al: Detection of T cell responses to a ubiquitous cellular protein in autoimmune disease. *Science*. 346: 363-368, 2014.

- 117) 山田秀裕: 全身性血管炎における血漿交換療法の意義. 呼吸器内科. 25(4): 362-366, 2014.
- 118) 山田秀裕: どんな患者を診たら血管炎を疑うか? モダンフィジシャン. 34(9): 1019-1022, 2014.
- 119) 土橋浩章: Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. World J Clin Oncol. 10:5(3): 197-223, 2014.
- 120) 土橋浩章: 関節リウマチ患者喀痰中の抗 CCP 抗体. リウマチ科. 52(2): 197-200, 2014.
- 121) 土橋浩章: 【関節リウマチの診療 身体機能障害をきたさないためのアプローチ】《RA の治療 Up-to-date》RA の関節外病変への対応. Modern Physician. 34(8): 944-952, 2014.
- 122) 土橋浩章: 【最新関節リウマチ学 - 寛解・治癒を目指した研究と最新治療 - 】関節リウマチの合併症 リンパ節病変. 日本臨床 最新関節リウマチ学. 72 巻増刊 3: 607-611, 2014.
- 123) 土橋浩章: 【合併症を有する RA のマネージメント】慢性気道病変を伴う RA. リウマチ科. 51(3): 235-240, 2014.
- 124) Oku K, Amengual O, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T: An independent validation of the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score in a Japanese cohort of patients with autoimmune diseases. Lupus. [Epub ahead of print], 2014.
- 125) Watanabe K, Yasuda S, Noguchi A, Horita T, Atsumi T: Coronary and mesenteric involvement in polyarteritis nodosa. Arthritis Rheumatol. [Epub ahead of print], 2014.
- 126) Kono M, Yasuda S, Stevens RL, Koide H, Kurita T, Shimizu Y, Kanetsuka Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Shimizu T, Majima T, Koike T, Atsumi T: RasGRP4 is Aberrantly Expressed in the Fibroblast-like Synoviocytes of Patients with Rheumatoid Arthritis and Controls their Proliferation. Arthritis Rheumatol. [Epub ahead of print], 2014.
- 127) Kono M, Yasuda S, Kato M, Kanetsuka Y, Kurita T, Fujieda Y, Otomo K, Horita T, Oba K, Kondo M, Mukai M, Yanai M, Fukasawa Y, Atsumi T: Long-term outcome in Japanese patients with lupus nephritis. Lupus. [Epub ahead of print], 2014.
- 128) Kurita T, Yasuda S, Oba K, Odani T, Kono M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Atsumi T: The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis. Rheumatology (Oxford). 54(1): 39-44, 2015.
- 129) Kataoka H, Yasuda S, Fukaya S, Oku K, Horita T, Atsumi T, Koike T: Decreased expression of Runx1 and lowered proportion of Foxp3(+) CD25(+) CD4(+) regulatory T cells in systemic sclerosis. Mod Rheumatol. 25(1): 90-95, 2015.
- 130) Jin H, Arase N, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Saito F, Tanimura K, Matsuoka S, Ebina K, Shi K, Toyama-Sorimachi N, Yasuda S, Horita T, Hiwa R, Takasugi K, Ohmura K, Yoshikawa H, Saito T, Atsumi T, Sasazuki T, Katayama I, Lanier LL,

- Arase H: Autoantibodies to IgG/HLA class II complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111(10): 3787-3792, 2014.
- 131 ) Amengual O, Horita T, Binder W, Norman GL, Shums Z, Kato M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Yasuda S, Atsumi T: Comparative analysis of different enzyme immunoassays for assessment of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies. *Rheumatol Int.* 34(9): 1225-1230, 2014.
- 132 ) Ishizaki J, Saito K, Nawata M, Mizuno Y, Tokunaga M, Sawamukai N, Tamura M, Hirata S, Yamaoka K, Hasegawa H, Tanaka Y: Low complements and high titre of anti-Sm antibody as predictors of histopathologically proven silent lupus nephritis without abnormal urinalysis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* [Epub ahead of print].
- 133 ) Takemori N, Takemori A, Ishizaki J, Hasegawa H: Enzymatic protein digestion using a dissolvable polyacrylamide gel and its application to mass spectrometry-based proteomics. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 967: 36-40, 2014.
- 134 ) 長谷川均、末盛浩一郎: 免疫トレランス誘導性樹状細胞の誘導による自己免疫疾患の治療. *臨床免疫・アレルギー科.* 62: 469-474, 2014.
- 135 ) 長谷川均、松本卓也、安川正貴: 樹状細胞のトレランス誘導機能と protein kinase C. *臨床免疫・アレルギー科.* 61: 141-150, 2014.
- 136 ) 長谷川均、末盛浩一郎: 血管炎の発症機序. *Modern Physician.* 34: 2014-2019, 2014.
- 137 ) Miyazaki, N. Murata, Takemura, G. Okada, H. Kanamori, H. Matsumoto-Miyazaki, J. Yoshida, G. Izumi, K. Kashi, H. Niimi, K. Nishiwaki, A. Miyazaki, T. Ohno, M. Ohashi, H. Suzuki, F. Minatoguchi, S: Expression of prorenin receptor in renal biopsies from patients with IgA nephropathy. *Int J Clin Exp Pathol.* 7(11): 7485-7496, 2014.
- 138 ) Mokuda, S. Miyazaki, T. Saeki, Y. Masumoto, J. Kanno, M. Takasugi, K: Epstein-Barr virus-related MTX-LPD in rheumatoid arthritis patients exhibits a viral pattern of the CD64 and CD35 expression on neutrophils: Three case reports. *Mod Rheumatol.* in press, 2015.
- 139 ) Okada, H. Takemura, G. Kanamori, H. Tsujimoto, A. Goto, K. Kawamura, I. Watanabe, T. Morishita, K. Miyazaki, N. Tanaka, T. Ushikoshi, H. Kawasaki, M. Miyazaki, T. Suzui, N. Nishigaki, K. Mikami, A. Ogura, S. Minatoguchi, S: Phenotype and physiological significance of the endocardial smooth muscle cells in human failing hearts. *Circ Heart Fail.* 8(1): 149-155, 2015.
- 140 ) 宮崎龍彦: 血管炎症候群の疾患感受性. *日本腎臓学会雑誌.* 56(2), 2014.
- 141 ) Nakagawa T, Kumakawa K, Usami S, Hato N, Tabuchi K, Takahashi M,

- Fujiwara K, Sasaki A, Komune S, Sakamoto T, Hiraumi H, Yamamoto N, Tanaka S, Tada H, Yamamoto M, Yonezawa A, Ito-Ihara T, Ikeda T, Shimizu A, Tabata Y, Ito J: A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment. *BMC Med.* 12: 219, 2014.
- 142) 猪原登志子: 【臨床医のための血管炎の知識 up-to-date】《血管炎 Overview》血管炎の診断・評価に有用なバイオマーカー. *Modern Physician*. 34: 1011-1017, 2014.
- 143) 猪原登志子: 免疫抑制薬の臨床応用 実践論(第 50 回) ANCA 関連血管炎・炎症と免疫. 22: 218-229, 2014.
- 144) 高橋 啓: 新しい血管炎分類 Chapel Hill Consensus Conference 2012. *Visual Dermatology.* 13: 758-61, 2014.
- 145) 横内幸、大原関利章、勝碇譲児、榎本泰典、高橋 啓: 川崎病冠動脈病変の病理. *日本臨牀.* 72: 1518-1521, 2014.
- 146) Sato K, Saji T, Kaneko T, Takahashi K, Sugi K: Unexpected pulmonary hypertensive crisis after surgery for ocular malignant melanoma. *Life sciences.* 18: 420-423, 2014.
- 147) Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y: Update on etio and immunopathogenesis of Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol.* 26: 31-36, 2014.
- 148) Oharaseki T, Yokouchi Y, Yamada H, Mamada H, Muto S, Sadamoto K, Miura N, Ohno N, Saji T, Naoe S, Takahashi K: The role of TNF- $\alpha$  in a murine model of Kawasaki disease arteritis induced with a *Candida albicans* cell wall polysaccharide. *Mod Rheumatol.* 24: 120-128, 2014.
- 149) 磯部光章: 高安動脈炎の新しい診断法と治療法. *日本内科学会雑誌.* 103: 2131-2136, 2014.
- 150) 高村千智、磯部光章: 大型血管炎の特徴と診断. 「臨床医のための血管炎の知識 Up-to-date. *Modern Physician.* 34: 1023-1028, 2014.
- 151) 田村夏子、磯部光章: 高安病. 内科疾患最新の治療. *内科.* 113: 1339-1340, 2014.
- 152) Homma S, Sugino K, Sakamoto S: The usefulness of a disease severity staging classification system for IPF in Japan: 20 years of experience from empirical evidence to randomized control trial enrollment. *Respiratory Investigation.* 53: 7-12, 2015.
- 153) Sugino K, Ishida F, Kikuchi N, Hirota N, Sano G, Sato K, Isobe K, Sakamoto S, Takai Y, Homma S: Comparison of clinical characteristics and prognostic factors of combined pulmonary fibrosis and emphysema versus idiopathic pulmonary fibrosis alone. *Respirology.* 19: 239-245, 2014.
- 154) Kazuya Koyama, Go Sano, Yoshinobu Hata, Nobuyuki Shiraga, Hiroki Ota, Keishi Sugino, Kazutoshi Isobe, Susumu Sakamoto, Yujiro Takai, Satoshi Koezuka, Takashi Makino, Hajime Otsuka, Fumitomo Sato, Shuichi Sasamoto, Akira Iyoda, Atsuko Kurosaki and Sakae

- Homma: An anomalous unilateral single pulmonary vein associated with a bone morphogenetic protein receptor II gene mutation. *Intern Med.* 53: 461-466, 2014.
- 155 ) Isobe K, Hata Y, Tochigi N, Kaburaki K, Kobayashi H, Makino T, Otsuka H, Sato F, Ishida F, Kikuchi N, Hirota N, Sato K, Sano G, Sugino K, Sakamoto S, Takai Y, Shibuya K, Iyoda A, Homma S: Clinical significance of BIM deletion polymorphism in non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutation. *J Thorac Oncol.* 9(4): 483-7, 2014.
- 156 ) Yamamoto A, Sugino K, Kobayashi M, Hata Y, Homma S: Efficacy of nasal continuous positive airway pressure in tracheobronchomalacia. *J Med Soc Toho.* 61(4): 166-171, 2014.
- 157 ) Muramatsu Y, Isobe K, Sugino K, Kinoshita A, Wada T, Sakamoto S, Takai Y, Sato F, Hata Y, Wakayama M, Sibuya K, Uekusa T, Iyoda A, Homma S: Malignant pleural mesothelioma mimicking the intrapulmonary growth pattern of epithelioid hemangioendothelioma. *Pathol Intern (Letter to the Editor).* 64: 358-360, 2014.
- 158 ) Hirota N, Ito T, Miyazaki S, Ebina M, Homma S: Gene expression profiling of lung myofibroblasts reveals the anti-fibrotic effects of cyclosporine. *Tohoku J Exp Med.* 233: 283-293, 2014.
- 159 ) Takai Y, Yamashiro Y, Satoh D, Fukunaga S, Kobayashi M, Sugiyama K, Hatakeyama Y, Moriyama K, Komagamine M, Takasaki Y, Homma S: Association of obstructive sleep apnea syndrome with trapezius muscle hardness. *J Med Soc Toho.* 61: 224-231, 2014.
- 160 ) Furuta S, Chaudhry AN, Hamano Y, Fujimoto S, Nagafuchi H, Makino H, Matsuo S, Ozaki S, Endo T, Muso E, Ito C, Kusano E, Yamagata M, Ikeda K, Kashiwakuma D, Iwamoto I, Westman K, Jayne D: Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan. *J Rheumatol.* 41(2): 325-333, 2014.
- 161 ) Suzuki K, Nagao T, Itabashi M, Hamano Y, Sugamata R, Yamazaki Y, Yumura W, Tsukita S, Wang PC, Nakayama T, Suzuki K: A novel autoantibody against moesin in the serum of patients with MPO-ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 29(6): 1168-1177, 2014.
- 162 ) Hamano Y, Abe M, Matsuoka S, Zhang D, Kondo Y, Kagami Y, Ishigami A, Maruyama N, Tsuruta Y, Yumura W, Suzuki K: Susceptibility quantitative trait loci for pathogenic leucocytosis in SCG/Kj mice, a spontaneously occurring crescentic glomerulonephritis and vasculitis model. *Clin Exp Immunol.* 177(1): 353-365, 2014.
- 163 ) Kurasawa T, Suzuki K, Takeuchi T: Latest international comparison of clinical features in Takayasu arteritis: results from a single center primary vasculitis cohort study in Japan. *Ann Rheum Dis.* 73(Suppl2): 1003-1004, 2014.

- 164) Yoshimoto K, Kurasawa T, Suzuki K, Takeuchi T: Involvement of  $\alpha\text{E}\beta 7$  (CD103) in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 37(3): 171-175, 2014.
- 165) 有村義宏: 膠原病・血管炎. 腎と透析. 76(4): 585-589, 2014.
- 166) 有村義宏: 血管炎の分類と新規病名分類. *呼吸器内科*. 25(4): 289-293, 2014.
- 167) 佐藤綾, 有村義宏, 清水英樹, 窪田沙也花, 磯村杏耶, 小西文晴, 川嶋聡子, 池谷紀子, 吉原 堅, 駒形嘉紀, 要 伸也, 石井誠之, 佐藤衛, 山田 明: 長期維持透析中に再燃した抗好球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss 症候群) の 1 例. *透析会誌*. 47(7): 453-457, 2014.
- 168) 有村義宏: 難治性血管炎の新たな治療法. *Modern Physician*. 34(9): 1080-1083, 2014.
- 169) 有村義宏: 急速進行性糸球体腎炎に伴う肺病変. *最新医学社. 別冊 新しい診断と治療の ABC 85*: 79-87, 2014.
- 170) 山村昌弘, 佐田憲映, 針谷正祥, 藤井隆夫, 石津明洋, 有村義宏, 榎野博史: 1. 免疫と内科疾患 - その病態と治療最前線 5) 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の病態と治療の最前線. *日本内科学会雑誌*. 103(9): 2121-2129, 2014.
- 171) 有村義宏, 池谷紀子: 血管炎症候群. 関節リウマチ以外の膠原病, 最近の話題. *日本内科学会雑誌*. 103(10): 2492-2500, 2014.
- 172) 有村義宏, 川上民裕, 本間 栄, 吉藤元: 血管炎: 最近の話題. *呼吸*. 33(11): 1082-1095, 2014.
- 173) Ando K, Ohtsu H, Uchida S, Kaname S, Arakawa Y, Fujita T; for the EVALUATE Study Group: Anti-albuminuric effect of the aldosterone blocker eplerenone in non-diabetic hypertensive patients with albuminuria: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2: 944-953, 2014.
- 174) Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, Hattori M, Kagami S: Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. *Clin Exp Nephrol*. 18: 4-9, 2014.
- 175) Igarashi T, Ito S, Sako M, Saitoh A, Hataya H, Mizuguchi M, Morishima T, Ohnishi K, Kawamura N, Kitayama H, Ashida A, Kaname S, Taneichi H, Tang J, Ohnishi M; Study group for establishing guidelines for the diagnosis and therapy of hemolytic uremic syndrome: Guidelines for the management and investigation of hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 18: 525-557, 2014.
- 176) Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, Hattori M, Kagami S: Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. *Pediatr Int*. 56: 1-5, 2014.

- 177) 駒形嘉紀: 血管炎のバイオマーカーが偽陽性・偽陰性を示す病態. *Modern Physician*. 34: 1058-1061, 2014.
- 178) 駒形嘉紀: 血管炎のバイオマーカーが偽陽性・偽陰性を示す病態. *Modern Physician*. 34: 1058-1061, 2014.
- 179) 磯村 杏耶, 池谷 紀子, 片岡 郁穂, 齋藤 督芸, 小路 仁, 吉原 堅, 駒形嘉紀, 要 伸也, 有村 義宏, 山田 明, 岡野 晴子, 塩川 芳明: 維持透析中に中枢神経障害を発症して診断された好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA:Churg-Strauss 症候群)の一例. *関東リウマチ*. 47: 202-208, 2014.
- 180) 駒形嘉紀: RA 以外の膠原病に対する生物学的製剤治療の可能性: 血管炎症候群. *炎症と免疫*. 23: in press, 2015.

# 【大型血管炎臨床分科会】

厚生労働科学研究費補助金  
分担研究年度終了報告書  
難治性血管炎に関する調査研究班  
**大型血管炎臨床分科会活動報告**

分科会長	磯部 光章	東京医科歯科大学大学院 循環制御内科学 教授
研究分担者	小室 一成	東京大学医学部医学系研究科循環器内科 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
	杉原 毅彦	東京都健康長寿医療センター・膠原病・リウマチ科 医長
	種本 和雄	川崎医科大学心臓血管外科 教授
	中岡 良和	大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学 助教（学内講師）
	長谷川 均	愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学 准教授
	山田 秀裕	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 病院教授
	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
研究分担者	井上 芳徳	東京医科歯科大学食道・一般外科（血管外科） 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・ 心腎血管病態解析学講座 准教授
	重松 邦広	東京大学医学部血管外科 講師
	宮田 哲郎	山王病院・山王メディカルセンター血管病センター 血管病センター長
	渡部 芳子	川崎医科大学生理学Ⅰ 特任講師

## 研究要旨

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

### A. 研究目的

高安動脈炎(TAK)および巨細胞性動脈炎(GCA)を含む大型血管炎の臨床像を明らかにすること、および現行の重症度分類・診

断基準、治療ガイドラインを適正化することを目的とする。

### B. 研究方法

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

前向き研究としては、新たに TAK 及び GCA と臨床的に診断された症例について全国規模で登録を行い、臨床症状、血管障害の部位、病態、治療経過について共通のフォーマットに従ってデータを蓄積する。またこのとき血液サンプルも採取し、各種血清マーカーについて測定を行う。しかしながら前向き研究での症例数の蓄積は少数にとどまることも予想されるため、同様のフォーマットを用いて後ろ向き研究を並行して進め、大型血管炎の現在の臨床像について正確な把握に努める。

一方で各種基準作成のためには、まず現在までの TAK、GCA の報告をまとめあげる文献検討も肝要である。文献レビューとしては大型血管炎臨床分科会で担当部位を分配し、もちよってまとめる形をとる。このときに Clinical Question の手法を用い、ガイドラインの策定を目指す。ひいては診断基準の今日的な修正についても検討を行う。

### C. 研究結果

前向き・後ろ向き研究ともに現在プロトコール作成段階で話合いがすすめられている。TAK 及び GCA 共に症例数の少ない疾患であり、登録施設の数をなるべく多くし登録

症例数を数多く集めることが肝要であると考えられる。特に我々の施設では TKA 含めた大型血管炎のリスク評価および活動性評価についてより正確に評価するための血清学的マーカーを探索している。東京医科歯科大学循環器内科との共同研究にて IL12B の遺伝子変異が TAK のリスク因子であることを見出した（現在投稿中）これは既報の HLA-B52 に加えて TAK の新たなリスク因子と考えられる。また活動性評価については文献的に matrix metalloproteinase 3 や 9 について、あるいは Tumor necrosis factor や IL12 など炎症関連のマーカーについての報告があるが、これら含めてまだ明らかにされていないことが多い。これについて今後の検討をすすめていく。

なお今回の研究に関する倫理面への配慮についてであるが、研究目的のための血液を含めた生体試料の利用については、あらかじめ患者に試験概要の説明を行い、説明用紙、同意書を用意し、同意取得した場合のみ研究にリクルートする。研究実施に係る生データ類および同意文書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。患者 data については、被験者識別コードを用いて行う。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた被験者のデータを使用しない。今回は特に血液検査以外に侵襲的治療や検査は研究の範囲に

含まれない。血液検査に関しても採取量は通常量であり、特に通常予想されるよう以上のリスクは考えにくい。他にを行う生理検査に関しても、通常予想される以上のリスクについては考えられない。

#### D. 研究発表

##### 1. 論文発表

1.Nakayama A, Morita H, Miyata T, Hoshina K, Nagayama M, Takanashi S, Sumiyoshi T, Komuro I, Nagai R. Predictors of mortality after emergency or elective repair of abdominal aortic aneurysm in a Japanese population. *Heart Vessels* 29:65-70, 2014.

2.Kobayashi N, Suzuki JI, Ogawa M, Aoyama N, Komuro I, Izumi Y, Isobe M. *Porphyromonas gingivalis* promotes neointimal formation after arterial injury through toll-like receptor 2 signaling. *Heart Vessels* 29:542-549, 2014.

3.Takahashi T, Asano Y, Amiya E, Hatano M, Tamaki Z, Takata M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Taniguchi T, Ichimura Y, Toyama T, Watanabe M, Hirata Y, Nagai R, Komuro I, Sato S. Clinical correlation of brachial artery flow-mediated dilation in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* 24:106-111, 2014.

4.Takeda Y, Sakata Y, Ohtani T, Tamaki S, Omori Y, Tsukamoto Y, Aizawa Y, Shimamura K, Shirakawa Y, Kuratani T, Sawa Y, Yamamoto K, Mano T, Komuro I. Endovascular Aortic Repair Increases Vascular Stiffness and Alters Cardiac Structure and Function. *Circ J* 78:322-328, 2014.

5.Hara H, Yamashita H, Nakayama A, Hosoya Y, Ando J, Iijima K, Hirata Y, Komuro I. A rare case of anomalous origin of the left anterior descending artery from the pulmonary artery. *Int J Cardiol* 172:e66-e68, 2014.

6.Nakayama A, Morita H, Hamamatsu A, Miyata T, Hoshina K, Nagayama M, Takanashi S, Sumiyoshi T, Komuro I. Coronary atherosclerotic lesions in patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm. *Heart Vessels*, 2014. [Epub ahead of print]

7.Takata M, Amiya E, Watanabe M, Omori K, Imai Y, Fujita D, Nishimura H, Kato M, Morota T, Nawata K, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Hosoya Y, Nakao T, Maemura K, Nagai R, Hirata Y, Komuro I. Impairment of flow-mediated dilation correlates with aortic dilation in patients with Marfan syndrome. *Heart Vessels* 29:478-485, 2014.

8. Suzuki JI, Aoyama N, Aoki M, Tada Y, Wakayama K, Akazawa H, Shigematsu K, Hoshina K, Izumi Y, Komuro I, Miyata T, Hirata Y, Isobe M. Incidence of periodontitis in Japanese patients with cardiovascular diseases: a comparison between abdominal aortic aneurysm and arrhythmia. *Heart Vessels*, 2014 [Epub ahead of print]

9. Suzuki J, Imai Y, Aoki M, Fujita D, Aoyama N, Tada Y, Wakayama K, Akazawa H, Izumi Y, Isobe M, Komuro I, Nagai R, Hirata Y. Periodontitis in cardiovascular disease patients with or without Marfan syndrome--a possible role of *Prevotella intermedia*. *PLoS One* 9:e95521, 2014.

10. Suzuki J, Aoyama N, Aoki M, Tada Y, Wakayama K, Akazawa H, Shigematsu K, Hoshina K, Izumi Y, Komuro I, Miyata T, Hirata Y, Isobe M. High incidence of periodontitis in Japanese patients with abdominal aortic aneurysm. *Int Heart J* 55:268-270, 2014.

#### E. 学会発表

1. Amiya E et al. 第 78 回日本循環器学会総会 A novel susceptibility locus for Takayasu arteritis in the IL12B

region, a potential marker of disease refractoriness to medical therapy

2. Fujita D et al. 第 78 回日本循環器学会総会 Risk Factors for Acute Aortic Event in Japanese Marfan Patients. Can we predict aortic dissection?
3. Nishimura G et al. 第 78 回日本循環器学会総会 The Transcription Factor ZEB2 Controls the Development of Extracellular Matrix in Aortic Valves
4. Maki H et al. 第 78 回日本循環器学会総会 Vasodilator can Effectively Reverse Reactive Pulmonary Hypertension with Left Cardiac Disease
5. Takata M et al. 第 78 回日本循環器学会総会 Pulse Pressure change in supine and orthostatic positions is associated with the Presence of Ischemic Heart Disease
6. Komuro I IVBM2014 (平成 26 年 4 月 15 日) 京都 Angiogenesis and arteriosclerosis (Presidential Lecture)
7. 小室 一成 血管の老化による動脈硬化 (分科会シンポジウム 1) 第 14 回日本抗加齢医学会総会 (平成 26 年 6 月 7 日)
8. Komuro I 2014 HFSA Annual Scientific Meeting (平成 26 年 9 月 16 日)

Myocardial Natriuretic Peptide  
Signaling In Heart Failure: Basic  
Insights.

(平成 26 年 10 月 14 日)  
Molecular mechanisms of heart  
failure Angiogenesis and aging.

9. Komuro I 2014 Suzhou International  
Symposium on Basic and  
Translational Vascular Research(平成  
26 年 10 月 13 日)  
Venogenesis and arterial  
remodeling.
10. Komuro I 3rd International  
Conference on Cardiovascular Science

**F. 知的財産権の出願・登録**

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
特になし

## 高安動脈炎の病勢を反映するバイオマーカーについて

分科会長 磯部光章 東京医科歯科大学循環制御内科学 教授

### 研究要旨

高安動脈炎は再燃を繰り返す難治性全身性血管炎である。再燃の有無や治療効果判定には、症状だけでなく、赤沈・CRPなどの炎症反応やCT・MRIなどの画像検査を用いているが、判断が困難なことも多い。採血により簡便に測定でき、かつ、病勢を的確に反映する新たなバイオマーカーを見出すことが出来れば、治療において非常に有用である。また、高安動脈炎は HLA-B52 との関連以外は原因不明であるが、最近本邦において一塩基多型 IL12B との関連が報告された。一塩基多型 IL12B に関連したバイオマーカーの病勢による変化を研究することが、高安動脈炎の病因解明にも進展する。

そこで、我々は当院通院中の高安動脈炎の患者について、病勢が活動期・非活動期である時と抗 TNF- $\alpha$  抗体投与の前後で、CRP・赤沈に加え TNF- $\alpha$ ・IL-6・IL-12・IL-23 を測定し比較検討した。結果、TNF- $\alpha$ ・IL-6 は高安動脈炎の病勢を反映する新たなバイオマーカーとなり得ることが分かった。一方で、IL-12・IL-23 は病勢を反映しなかった。また、TNF- $\alpha$  は抗 TNF- $\alpha$  抗体投与によって増加傾向を示すため、病勢を診断するにあたっては抗 TNF- $\alpha$  抗体投与を考慮する必要があることが分かった。

### A．研究目的

病勢を反映する新たなバイオマーカーを見出すことを目的とした。従来の赤沈や CRP に加えて、TNF- $\alpha$ ・IL-6・IL-12・IL-23 の4つのバイオマーカーを選択した。

これらのバイオマーカーを選択した理由は、本疾患では難治例に対して抗 TNF- $\alpha$  抗体や抗 IL-6 受容体抗体が有用であること、一塩基多型 IL12B の産物は IL12p40 であり、IL-12 と IL-23 は IL12p40 をサブユニットとして持つことである。

### B．研究方法

当院通院中の高安動脈炎の患者のうち、初発もしくは再燃した 21 名を対象とした。21 名中 17 名において、活動期と非活動期に赤沈や CRP に加えて、TNF- $\alpha$ ・IL-6・IL-12・IL-23 を測定し比較検討した。また、21 名中 4 名については副腎皮質ステロイド内服下での再燃であったため、抗 TNF- $\alpha$  抗体(infliximab)の投与を開始し、投与前後で CRP に加えて TNF- $\alpha$ ・IL-6 を測定し、比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究計画は東京医科歯科大学医学部倫理委員会において承認されており、すべ

での患者に対してインフォームドコンセントを行った。また、検体採取においては通院治療に必要な採血と同時に行うことで、頻回の採血による不利益(採血に伴う疼痛・穿刺部腫脹等)が起こりにくいように配慮した。

### C. 研究結果

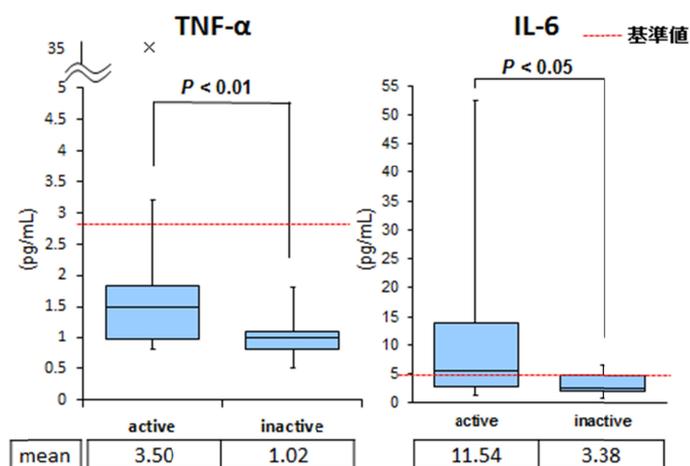
高安動脈炎の患者21名中17名において活動期・非活動期でCRP・赤沈・TNF- $\alpha$ ・IL-6を比較した。CRPは平均が1.64mg/dlから0.29mg/dlに低下し、赤沈は49.1mm/hrから11.8mm/hrに低下し、いずれも有意差を認めた。TNF- $\alpha$ は3.50pg/mlから1.02pg/mlへ、IL-6は11.54pg/mlから3.38pg/mlへ低下し、これらも有意差を認めた(図1)。一方で、IL-12とIL-23は活動期・非活動期を通して基準値内であり、変化を認めなかった。このことから、TNF- $\alpha$ やIL-6はCRP・赤沈と同様に、高安動脈炎の病勢を反映する新たなバイオマーカーとなり得ることがわかった。また、一塩基多型IL12B遺伝子の産物であるIL12p40をサブユニットとしても持つ、IL-12・IL-23は病勢に関わらず変化しないことが分かった。

また、21名中4名の抗TNF- $\alpha$ 抗体(infliximab)投与を行った患者については、投与前後でCRP・TNF- $\alpha$ ・IL-6を測定し比較検討した。CRPは2.29mg/dlから0.25mg/dlへ低下し、IL-6は13.15pg/mlから5.43pg/mlへ低下する傾向を認めた。一方で、TNF- $\alpha$ は投与前が1.73pg/ml、投与後が10.68pg/mlと上昇傾向を認めた。いずれも4名での統計であり、有意差は認めなかったが、抗TNF- $\alpha$ 抗体(infliximab)投

与後のバイオマーカーの変化を確認することができた。

以上の結果より、CRPや赤沈に加えて、TNF- $\alpha$ ・IL-6は高安動脈炎の病勢を反映する新たなバイオマーカーとなり得る。一方で、IL-12・IL-23は病勢を反映しないことが分かった。また、TNF- $\alpha$ は抗TNF- $\alpha$ 抗体投与によって増加傾向を示すため、病勢を診断するにあたっては抗TNF- $\alpha$ 抗体投与を考慮する必要がある。

(図1)



### D. 健康危機情報

なし

### E. 研究発表

- 論文発表  
投稿準備中
- 学会発表  
第62回 心臓病学会 (平成26年9月)  
米国心臓協会年次集会(平成26年11月)

**F. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 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

研究分担者 杉原毅彦 東京都健康長寿医療センター膠原病リウマチ科 医長

研究分担者 長谷川均 愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学 准教授

### 研究要旨

我が国における巨細胞性動脈炎の臨床像および治療の実態は十分には解明されていない。「難治性血管炎に関する調査研究班」の研究班員および研究協力者の所属する施設およびその関連施設で、2007年4月から2014年4月に主治医の判断により巨細胞性動脈炎と診断され治療が開始された患者、再発例で新たに治療を開始した患者をすべて登録する。登録された患者に関して診療記録から後方視的に(1)これらの疾患の人口統計学的特徴と疾患特性、(2)実施されたステロイド療法と免疫抑制薬の内容と寛解導入率、(3)再発率、(4)有害事象の発現率、(5)生存率を明らかにする。

### A. 研究目的

- (1) 我が国での巨細胞性動脈炎における
- 1) 臨床的特徴、2)ステロイド療法、免疫抑制薬、生物学的製剤の内容、寛解導入率と再発率、再発に関連する因子、3)ステロイド療法中の重篤な有害事象の発現状況、4)治療あるいは原疾患に関連した後遺症の実態、5)生存率について解析を行い、本邦の診療ガイドライン作成に有用なエビデンスの構築、重症度分類の作成を目指す。
  - (2) 本研究と同時に開始される高安動脈炎のコホートと比較して巨細胞性動脈炎の臨床像、治療反応性、安全性の比較を行うとともに、両疾患の診断と分類方法について検討する。

### B. 研究方法

#### 1) 研究デザイン

後ろ向きコホート研究、

多施設共同研究

#### 2) 対象

##### 1. 登録基準

本研究参加施設において、2007年4月から2014年4月に主治医の判断により巨細胞性動脈炎と診断され、新たにステロイド療法が開始された患者あるいは再発例に対してPSL0.5mg/kg以上を開始した患者あるいは生物学的製剤の投与が新たに開始された患者。1990年のThe American College of Rheumatologyの巨細胞性動脈炎分類基準を満たさないうが大血管巨細胞性動脈炎と診断された症例も対象とする。本研究は後ろ向きの疫学研究であるため、参加施設は登録基準を満たす患者を可能な限り**全例登録**することとする。

##### 2. 除外基準

本研究に不参加の意思が確認された症例、あるいは主治医が対象として適切でないと判断した患者

### 3. 被験者に対して同意を得る方法

- 1) 本研究は診療記録のみを使用する研究であり、疫学研究倫理指針に従って、個別同意を得る必要はない。研究開始時には、参加施設の外来にポスターまたはパンフレットを置き、研究対象患者に研究実施を知らせる。また、東京都健康長寿医療センター膠原病リウマチ科、大阪大学医学部附属病院循環器内科のホームページに本研究の実施のお知らせを掲載する。これらの方法により、研究対象者からの研究参加拒否を可能とする。
- 2) 各参加施設の倫理審査委員会等が文書同意の取得を求めた場合には、実施責任者・分担責任者は、倫理審査委員会で承認の得られた同意文書説明文書を患者に渡し、十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得る。研究報告書には患者の同意年月日を記載し、同意書は5年間保存した後に破棄される。ただし、死亡例・通院中止例についての個別同意は取得せず、上記(2)と同様な研究対象者への掲示を行う。

### 3) 調査方法

- 1) 倫理審査委員会の承認

2) 研究参加施設において、参加施設の外来にポスターまたはパンフレットを置き、研究対象患者に研究実施を知らせる。倫理審査委員会が必要と判断した施設においては、主治医が対象患者の選択および文書同意を取得する。

3) 対象患者の研究用 ID を決定する。

4) 治療開始時・4週・8週・24週・52週・76週・104週の臨床症状、治療内容、転帰、128週・156週の転帰に関するデータ、治療開始時から104週までの画像所見を症例報告用紙(CRF)へ記入。各施設の責任医師(または主治医・研究補助者)は匿名化された記入済みの症例報告用紙(CRF)を研究本部(東京都健康長寿医療センター)にメールまたは郵送する。

5) カルテの確認

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

6) 解析、報告。

### (倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言(2008年改訂)を遵守して実施する。

1. 本研究は厚生労働省の「疫学研究(平成19年改正)に関する倫理指針」を遵守して実施する。

## 2. 倫理審査委員会・治験等審査委員会等による審査

疫学研究の実施にあたり倫理審査委員会・治験等審査委員会等による審査が必要な医療機関においては、本計画書を当該委員会に提出し、承認後に研究を実施する。これらの委員会の審査を必要としない医療機関においては、研究責任医師は本研究計画書を遵守して本研究を実施する。

## 3. 人権への配慮（プライバシーの保護）

研究責任医師および研究分担医師が本研究に係るデータ類および同意書等を取扱う際は、対象患者の秘密保護に十分配慮する。研究結果を公表する際は、対象患者を特定できる情報を含まないようにする。研究統括医師および研究責任医師は本研究の目的以外に、試験で得られた対象患者のデータを原則的に使用しない。

## 4. 予想される被験者への危険や不利益

本研究では治療内容に介入しないため、治療上の不利益などは発生しない。

## 5. 個人情報の保護方法

各施設における個人識別情報管理者より指名をうけた個人識別情報管理補助者は、個人識別情報管理者の監督の下、個人情報が含まれる情報の匿名化を行う。具体的には、患者に対して独自の ID（研究用 ID）を付与し、病院での患者 ID、患者氏

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

## C．研究結果

本年度は、研究計画書、症例報告書を作成。次年度以降から倫理委員会の承認を受けた研究参加施設から、研究を開始する。

## D．健康危険情報

現在のところなし。

## E．研究発表

現在のところなし。

## F．知的財産権の出願・登録状況

現在のところなし。

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

## 高安動脈炎の治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究

研究分担者 中岡 良和 大阪大学大学院医学系研究科・循環器内科学・助教

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

### A. 研究目的

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

てきた。高安動脈炎の治療としては、副腎皮質ステロイド剤(ステロイド)を中心とする免疫抑制療法がその治療の中心となっているが、ステロイドの減量により再燃を来す症例が約半分以上を占めると報告がなされており、ステロイド難治性の治療経過を取る症例は多い。我が国では多施設共同研究における高安動脈炎の正確な病態、臨床像および治療の実態は残念ながらほとんど

明らかではないため、本邦の高安動脈炎患者に対する診療ガイドライン作成を行うことを目的として、高安動脈炎の寛解率、再発率、治療後の有害事象の発現状況を把握する必要がある。

## B. 研究方法

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

(2) 対象:難治性血管炎調査班の研究施設において、2007年4月から2014年4月に主治医の判断により高安動脈炎と診断されて、新たにステロイド療法が開始された患者、およびに再発例に対してPSL0.5mg/kg以上を開始した患者あるいは生物学的製剤の投与が新たに開始された患者を対象とする。本研究は後ろ向き疫学研究であるため、参加施設は登録基準を満たす患者を可能な限り全例登録する。高

安動脈炎の発症は女子では10歳代が最多であるため、10歳以上の未成年者も含む。目標症例数は高安動脈炎患者で200名以上とする。

### (3) 研究方法

#### (ア) 倫理審査委員会の承認

(イ) 研究参加施設において、参加施設の外来にポスターまたはパンフレットを置き、研究対象患者に研究実施を知らせる。倫理審査委員会が必要と判断した施設においては、主治医が対象患者の選択および文書同意を取得する。

(ウ) 対象患者の研究用IDを決定する。

(エ) 治療開始時・4週・8週・24週・52週・76週・104週の臨床症状、治療内容、転帰、128週・156週の転帰に関するデータ、治療開始時から104週までの画像所見を症例報告書(CRF)へ記入。各施設の責任医師(または主治医・研究補助者)は匿名化された記入済みのCRFを研究本部にメールまたは郵送する。

#### (オ) カルテの確認

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

#### (カ) 解析、報告。

[収集するデータ等に関する事項]

患者登録時に匿名化を行い、研究計画書に記載した項目を研究協力者は症例報告書(別紙)に記入して、東京都健康長寿医療センターの杉原毅彦(GCAの調査責任者)がこれを管理する。データ解析は、匿名化されたデータに基づいて、GCAについては東京都健康長寿医療センター膠原病リウマチ科、高安動脈炎については大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学でそれぞれ行う。

#### [個人情報保護の方法]

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

は一切公表しない。

#### (4) 研究における倫理上の配慮

対象となる個人の人権の擁護のための配慮(プライバシー、苦痛・危険性)

研究責任医師および研究分担医師が本研究に係るデータ類および同意書等を取扱う際は、対象患者の秘密保護に十分配慮する。研究結果を公表する際は、対象患者を特定できる情報を含めないようにする。研究統括医師および研究責任医師は本研究の目的以外に、試験で得られた対象患者のデータを原則的に使用しない。

対象者の同意を得る方法(対象者本人、対象者以外の同意を要する場合)

- A) 本研究は診療記録のみを使用する研究であり、疫学研究倫理指針に従って、個別同意を得る必要はない。研究開始時には、参加施設の外来にポスターまたはパンフレットを置き、研究対象患者に研究実施を知らせる。また、東京都健康長寿医療センター膠原病リウマチ科、大阪大学医学部附属病院循環器内科のホームページに本研究の実施のお知らせを掲載する。これらの方法により、研究対象者からの研究参加拒否を可能とする。
- B) 各参加施設の倫理審査委員会等が文書同意の取得を求めた場合には、実施責任者・分担責任者は、倫理審査委員会で承認の得られた同意文書説明文書を患者に渡し、十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得る。研究報告書には患者の同意年月日を記

載し、同意書は5年間保存した後に破棄される。ただし、死亡例・通院中止例についての個別同意は取得せず、上記A)と同様な研究対象者への掲示を行う。

- C) 大阪大学医学部附属病院循環器内科では、外来通院中の患者については同意書を取得する。実施責任者は本研究計画書、同意説明文書、同意書および同意撤回書を治験等審査委員会、または倫理審査委員会に提出し、審議・承認を受けた後、研究を開始する。

研究により生じる対象者への不利益及び危険性と研究上の利益の予測

本研究では後方視的な観察研究であるため、治療上の不利益などは発生しない。

臨床研究の実施に伴う被験者に生じた健康被害の補償のための保険その他必要な措置の内容及びインフォームド・コンセント

本研究は後方視的な観察研究であり、被験者に健康被害が生じることはない。

研究等で外部の医療機関や共同研究施設等に臨床情報を提供する場合

研究用IDを使用して施設間での臨床情報の共有を行う。

### C. 研究結果

- (1) 高安動脈炎の治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究のプロトコル策定

上記の方法欄に述べた要領で観察研究のプロトコルを作成して、その記載に必要なCRFを作成した。現在、大型血管炎分科会長の磯部教授の施設（東京医科歯科大学）にて院内倫理委員会に申請中である。この倫理委員会承認が得られたのちは、研究分担者、研究協力者の施設でも倫理委員会申請を順次進める予定である。

- (2) 巨細胞性動脈炎（GCA）に後向きコホート研究との関連性について

本研究分科会では、高安動脈炎とともにGCAの後向きコホート研究を進める予定である（担当：杉原毅彦医師）。そのプロトコルは調査項目を共通化することが重要であると考えられたため、GCAのコホート研究のプロトコルと調査項目を調整した。

### D. 考察

今回の研究では、研究班各施設での2007年以降の高安動脈炎患者の(1)人口統計学的特徴と疾患特性、(2)実施されたステロイド療法、免疫抑制剤の内容と寛解導入率、再発率、予後(3)ステロイド治療の安全性、有害事象の発現状況を調査検討する。これらの情報を集積することによって、我が国の高安動脈炎患者の疫学的現状、治療の現状を把握することが可能となると考えられる。高安動脈炎はステロイドによる治療による寛解維持率は30%前後であることが報告されており、近年は難治性経

過を取る症例に対しては生物学的製剤の使用も盛んに試みられているので、そうした我が国の現状も把握できると期待される。

## F. 研究発表

〔雑誌論文〕(計4件)

1. Arita Y, Nakaoka Y\*, Matsunaga T, Kidoya H, Yamamizu K, Arima Y, Hashimoto-Kataoka T, Ikeoka K, Yasui T, Masaki T, Yamamoto K, Higuchi K, Park JS, Shirai M, Nishiyama K, Yamagishi H, Otsu K, Kurihara H, Minami T, Yamauchi-Takahara K, Koh GY, Mochizuki N, Takakura N, Sakata Y, Yamashita JK, Komuro I. Myocardium-derived angiopoietin-1 is essential for coronary vein formation in the developing heart. *Nature Communications* 2014 Jul 29; 5:4552. doi: 10.1038/ncomms5552.
2. Park DY, Lee J, Park I, Choi D, Lee S, Song S, Hwang Y, Hong KY, Nakaoka Y, Makinen T, Kim P, Alitalo K, Hong YK, Koh GY. Lymphatic regulator PROX1 determines Schlemm's canal integrity and identity. *J Clin Invest*. 124(9):3960-74, 2014 doi: 10.1172/JCI75392. Epub 2014 Jul 25.

3. 中岡良和. 高安動脈炎の標準的治療. *Modern Physician*, 34(9), 1034-1039, 2014
4. 中岡良和. Neuregulin-1/ErbB シグナルの心血管系における生理機能. *医学のあゆみ*, 350(3), 200-206, 2014

〔学会発表〕(計2件)(国内学会発表)

1. 中岡 良和, 樋口香織, 有田陽, 片岡 崇弘, 安居琢, 池岡邦泰, 正木豪, 大谷 朋仁, 瀧原 圭子, 坂田 泰史, 小室 一成. 難治性高安動脈炎に対するトシリズマブの安全性と有効性の検討. 第111回日本内科学会講演会(総会)ポスター発表. 東京国際フォーラム(2014年4月11日)
2. 中岡良和. 難治性高安動脈炎に対するトシリズマブによる interleukin-6 阻害療法による治療の試み. 第62回日本心臓病学会学術集会 シンポジウム6. Polyvascular Disease に対するアプローチ. 仙台国際センター(2014年9月26日)

## G. 知的所有権の取得状況

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

難治性血管炎に関する調査研究班

分担研究年度終了報告書

## 高安動脈炎発症感受性遺伝因子と臨床症状の相関の検討

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】高安動脈炎は、本研究班が扱う疾患群のうち大型血管炎に属し、アジアに多く女性に好発する難治性自己免疫疾患である。本研究班の大型血管炎分科会では、大型血管炎診療ガイドラインおよび診断基準改定のエビデンス作りのため各分担研究者による臨床研究を行った。分担研究者らが高安動脈炎のゲノムワイド関連研究（Am J Hum Genet, 2013）により見出した高安動脈炎発症感受性遺伝子 IL-12B SNP（rs6871626）と臨床症状との関連を解析した。高安動脈炎 84 例の臨床情報を集積し、検討したところ、リスク群 vs. 非リスク群で、大動脈弁閉鎖不全（AR）合併率は 50.7% vs. 12.5% ( $P < 0.01$ )と、リスク群で有意に高かった。AR 重症度は 1.05 vs. 0.87 度 ( $P < 0.01$ )と、リスク群で有意に重度であった。腹部血管病変合併率は 57.6% vs. 26.7% ( $P < 0.01$ )と、リスク群で有意に高かった。このことは、IL-12B SNP が示す高安動脈炎発症感受性遺伝因子が、病態に直接関わり症状の進行に寄与していることを示唆する。今回の検討結果よりリスク群患者への治療強化が考慮されるが、現時点ではエビデンスが不十分であるため、今後、当研究班が計画する大型血管炎の前向き・後ろ向き疫学研究により臨床エビデンスを集積することが望まれる。

### A.研究目的

高安動脈炎は、本研究班（難治性血管炎研究班）が扱う疾患群のうち「大型血管炎」に属し、アジアに多く分布し女性に好発する難治性自己免疫疾患である。進行例では失明・脳梗塞・大動脈弁閉鎖不全・大動脈瘤などをきたし問題となる。本研究班の大型血管炎分科会では、本年度、1) 大型血管

炎診療ガイドラインおよび診断基準改定のエビデンス作りのため前向き研究・後ろ向き研究の研究計画の準備、2) Clinical Question 手法をもとりにいた EBM 調査の準備を行った。また、3) 診療ガイドライン・診断基準改定につなげるための各分担研究者による臨床研究も行った。  
上記 3)の目的で、分担研究者らが高安動

脈炎のゲノムワイド関連研究(寺尾知可史、吉藤元、磯部光章ほか, Am J Hum Genet, 2013)により見出した高安動脈炎発症感受性遺伝子 IL-12B SNP (rs6871626) と臨床症状との関連を解析した。

## B. 研究方法

京大病院に通院歴のある高安動脈炎患者のうち、HLA、IL-12B SNP 等の情報の判明している 84 人を抽出した。診療録と特定疾患調査票を参照し、詳細な臨床情報を収集し、IL-12B SNP (rs6871626) リスクアレル (A vs. C) との相関を解析した。

(倫理面への配慮)

京都大学医の倫理委員会で審査済み (E458) の患者説明文書を用いて説明し、患者本人から文書同意を得た。

## C. 研究結果

### 1. 患者背景

男女比 3:81 (男性 3.6%)、平均発症年齢 30.4±14.4 歳 (8~65 歳)、平均罹患期間 21.4±13.5 年 (10 カ月~55 年 1 カ月)、平均観察期間 10.5±5.2 年 (10 カ月~16 年 9 カ月)、高安動脈炎発症感受性遺伝子リスク群 1 (IL-12B SNP = AA) 25 例、リスク群 2 (IL-12B SNP = AC) 43 例、非リスク群 (IL-12B SNP = CC) 16 例だった。

### 2. 臨床症状と SNP リスクアレル群との相関

〔全身炎症データ〕 リスク群 vs. 非リス

ク群でそれぞれ、時間平均 CRP は 0.44 vs. 0.36 mg/dL (P = 0.44)、時間平均 ESR は 19.4 vs. 16.4 mm/h (P = 0.55) と、有意差を認めなかった。

〔心合併症〕 リスク群 vs. 非リスク群で、大動脈弁閉鎖不全 (AR) 合併率は 50.7% vs. 12.5% (P < 0.01, オッズ比 7.21, 信頼区間 1.67-30.4) と、リスク群で有意に AR 合併が多かった。AR 合併例における心エコーによる AR 重症度は 1.05 vs. 0.87 度 (P < 0.01) と、リスク群で有意に重度であった。

〔腹部血管・腎合併症〕 リスク群 vs. 非リスク群で、eGFR は 70.5 vs. 80.3 (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) (P = 0.20) と、リスク群で腎機能が低い傾向にあった。腹部血管病変合併率は 57.6% vs. 26.7% (P < 0.01, オッズ比 9.52, 信頼区間 2.18-40.5) と、リスク群で有意に腹部血管病変合併が多かった。

〔治療状況〕 リスク群 vs. 非リスク群で、ステロイド・免疫抑制薬使用率、手術・血管内治療の頻度に有意差はなかった。生物学的製剤は、リスク群のみに使用されていた。

## D. 考察

診療録より計算した時間平均 CRP および時間平均 ESR はリスク群 - 非リスク群間で有意差を認めなかったが、これらの症例はステロイド等による治療を受けており、本来の差が減少した可能性がある。

高安動脈炎発症感受性遺伝因子を有する症例で AR などの心血管系合併症の合併率が高いことは、HLA-B52 について既報 (Kitamura H et al, Int J Cardiol 66(Suppl 1): S121-126, 1998 など) があり、今回の我々による IL-12B SNP リスク群と AR 合併率の検討結果と同様である。リスク群で重症 AR が多かったことは、IL-12B SNP が示す高安動脈炎発症感受性遺伝因子が、病態に直接関わり症状の進行に寄与していることを示唆する。

今回我々は、リスク群で腎機能 (eGFR) が低い傾向にあることを発見した。リスク群で有意に腹部血管病変合併率が高かったことから、腎動脈病変に由来する eGFR 低下への関与が考えられた。

IL-12B SNP リスクアレル群は、臓器合併症の割合が多く、また臓器合併症が重症となる傾向を示し、この遺伝因子が、病態に直接関わり症状の進行に寄与していることを示唆するが、遺伝因子の病態に関与する時期について 2 つの仮説が考えられる。すなわち、リスク群は 初発時の炎症が強い ためという仮説と、 易再燃性であるため という仮説である。我々の目標は高安動脈炎の診療ガイドラインの改良である。もしであれば、リスク群患者への初回ステロイド投与量の dose up が考慮され、もしであればリスク群患者への早期からの免疫抑制薬の併用が考慮される。

しかし、現時点では診療ガイドライン改訂につなげるにはエビデンスが不十分であるため、今後の高安動脈炎 (および巨細胞性動脈炎) の前向き・後ろ向き疫学研究の開始・継続により、臨床エビデンスを集積し、診療ガイドラインに反映していくことが望まれる。

## E. 結論

高安動脈炎 84 例の臨床情報を検討し、IL-12B SNP リスクアレル群は、心および腹部血管病変合併症の割合が有意に多く、大動脈弁閉鎖不全については有意に重症となる傾向を認めた。このことは、IL-12B SNP が示す高安動脈炎発症感受性遺伝因子が、病態に直接関わり症状の進行に寄与していることを示唆する。今回の検討結果よりリスク群患者への治療強化が考慮されるが、現時点で診療ガイドライン改訂につなげるにはエビデンスが不十分であるため、今後の前向き・後ろ向き疫学研究により臨床エビデンスを集積することが望まれる。

F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Terao C, Yoshifuji H, Mimori T. Recent advances in Takayasu arteritis. Int J Rheum Dis 17 (3): 238-47, 2014

- 2) Tsuji H, **Yoshifuji H**, Fujii T, Matsuo T, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Ohmura K, Sumiyoshi S, Mimori T. Visceral disseminated varicella zoster virus infection after rituximab treatment for granulomatosis with polyangiitis. *Mod Rheumatol*, 27:1-7, 2014
- 3) **吉藤元**. 【循環器における炎症性疾患 - 病態から診療へ - 】 高安動脈炎. *Circulation* 4 (4): 61-7, 2014
- 4) **吉藤元**. 【臨床医のための血管炎の知識 up-to-date】 《実地医家に役立つ血管炎の診療のポイント》 血管炎の診断に際し感度または特異度が高い所見. *Modern Physician* 34 (9): 1052-7, 2014
- 5) 寺尾知可史, **吉藤元**, 三森経世, 松田文彦. 高安動脈炎疾患感受性 HLA アレルおよびアミノ酸. *日本臨床免疫学会会誌* 37 (3): 166-70, 2014

## 2.学会発表

- 1) 中島俊樹, **吉藤元**, 寺尾知可史, 井村嘉孝, 中嶋蘭, 湯川尚一郎, 大村浩一郎, 藤井隆夫, 三森経世. 【一般演題プレナリーセッション】

高安動脈炎の新規疾患関連遺伝子 IL12B と臨床病態との関連. 日本内科学会 (東京), 2014年4月12日 (中島口演)

- 2) **吉藤元**. 【シンポジウム 5 炎症の病態と新規分子標的治療】 IL-12 / IL-23 ~ IL-12 / IL-23 の高安動脈炎との関連 ~. 第35回日本炎症・再生学会 (沖縄), 2014年7月3日 (吉藤口演)

- 3) Nakajima T, **Yoshifuji H**, Terao C, Kitagori K, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Ohmura K, Fujii T, Mimori T. Association of a Single Nucleotide Polymorphism (SNP) in IL-12B Region with Clinical Features and Peripheral T Cell Profiles of Patients with Takayasu Arteritis. 米国リウマチ学会 (ボストン), 2014年11月16日 (ポスター発表)

## H.知的財産権の出願・登録状況

### (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

### 臨床調査個人票による高安動脈炎の調査研究

研究協力者 渡部芳子 川崎医科大学生理学 特任講師

研究分担者 種本和雄 川崎医科大学心臓血管外科 教授

#### 研究要旨

2001年度から2010年度に登録された7779例分の高安動脈炎臨床調査個人票の解析を進めている。新規登録票のうち、発病年齢の情報が明瞭な1372例を新規登録者とし、疫学と合併症について解析した。新規登録者のうち男性は222例（16.2%、男女比1:5）で、男性患者の増加がみられた。また、新規登録者の発病年齢は中央値35歳で、男女ともに高齢発病者の増加が示唆された。家族歴の保有率は3.0%であった。最も多い合併症は高血圧、次いで大動脈弁閉鎖不全であった。大動脈弁閉鎖不全を除く多くの合併症は男性により多く認められ、男女で病態に差異がある可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

高安動脈炎は未解明である原因や病態、ならびに治療法による効果などを把握するため、臨床調査個人票によってデータが集積されている。これを用い、本疾患の疫学と病態を検証する。

#### B. 研究方法

2001年度から2010年度に都道府県から厚生労働省に登録された「臨床調査個人票」データから、高安動脈炎の性年齢構造、発病状態、合併症、重症度などについて解析する。期間中に新規登録された患者、ならびに更新登録者を含めた全体像について検討する。

#### C. 研究結果

登録された臨床調査個人票は7779例分で、新規登録票は1946票あったが、その中

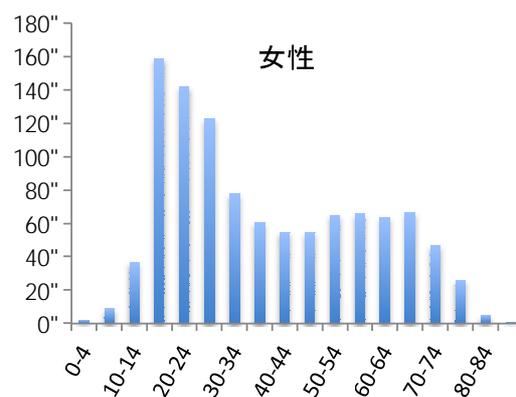
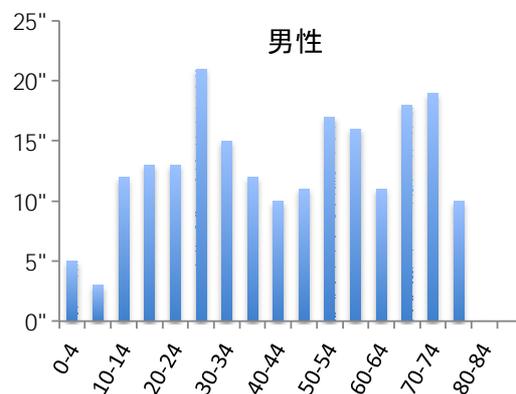
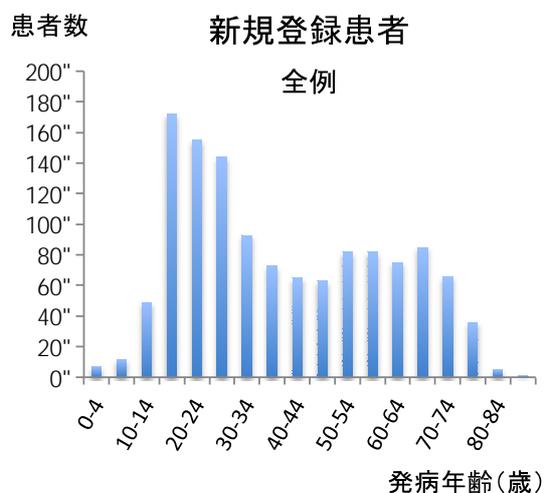
から過去にも登録歴がある例や、発病年齢などの情報が不明瞭な票を除外し、1372例を新規登録患者として解析した。今回は主として新規登録者について、男女比、発病年齢、家族歴、合併症について検討した。男女比：男性の比率は全体では10.3%であったが、新規登録患者では16.2%（男女比1:5）、更新登録者では9%であり、近年における男性患者の増加が認められた。

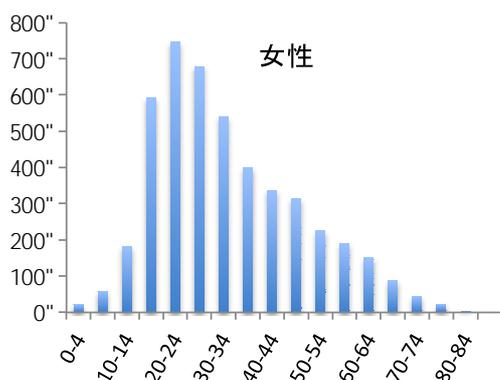
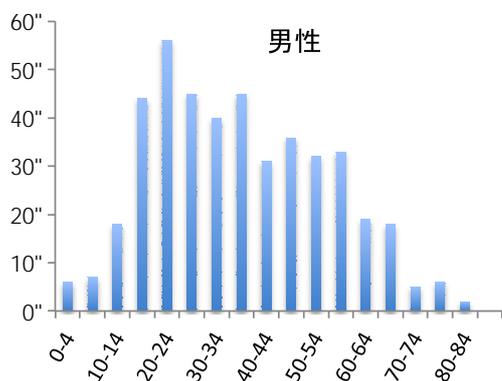
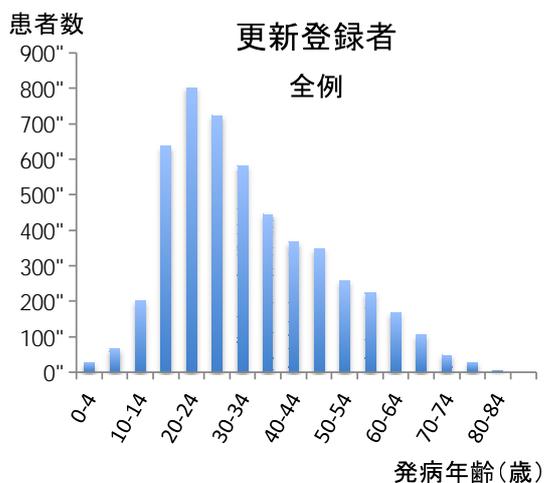
発病年齢：発病年齢の中央値（四分位点、最小—最大値）は、新規登録患者では35（22-57、0-85）歳、更新登録者では30（22-44、0-84）歳であった。男女別で見ると、新規登録の男性患者における中央値（四分位点）は44（27-61）歳、女性患者では中央値34（21-56）歳で、共に20歳代における大きなピークに加え、高齢層でもなだらかなピークが認められた。いっぽうで更新登録の男性患者では中央値35（23-50）歳、女性患

者では30(21-43)歳で、共に15-29歳がピークであった。本邦において高安動脈炎が医療費補助を受けられる指定難病であるのに対し、高齢者に好発するといわれる巨細胞性動脈炎が指定難病でなかったことの影響は否定できない。しかしながらこの条件は検討期間内では変わっておらず、近年では男女ともに高齢発病者が増加していることが示唆された。

家族歴：家族歴の記載欄があるのは新規登録票のみである。新規登録患者における家族歴の保有率は41例3.0%であった。

新規登録者における合併症：最多は高血圧で39%に、次いで大動脈弁閉鎖不全で33%に認められた。大動脈弁閉鎖不全は女性患者に多く認められたが、その他多くの合併症は男性患者でより高率に認められ、患者一人あたりの合併症の保有個数も、女性より男性において多かった。男性患者は女性患者よりも高齢であるため、年齢の影響もありうる。しかし、男性患者が多い東南アジアなどからの報告では腹部病変が多いことも報告されており、高血圧や腎動脈狭窄が男性に多いことは、今回の結果に反しない。また、大動脈瘤や心疾患が連動して男性に多い可能性など、男女で病態に差異がある可能性が示唆された。





合併症	全例 1372 例	男性 222 例	女性 1150 例	p
大動脈弁閉鎖不全	33.2	28.8	34.0	0.14
1 度	14.1	12.2	14.5	
2 度	8.6	7.7	8.8	
3 度	9.8	5.9	10.6	
4 度	6.2	5.9	6.3	
虚血性心疾患	10.6	14.4	9.9	0.047
眼症状	14.0	18.9	13.0	0.02
白内障	7.6	9.0	7.4	0.41
眼底所見	8.7	12.2	8.1	0.049
大動脈瘤	15.0	24.3	13.2	< 0.001
解離性	1.9	4.5	1.4	0.002
腎障害	11.2	15.3	10.4	0.03
高血圧	39.4	50.9	37.1	< 0.001
腎動脈狭窄	13.1	17.1	12.4	0.05
脳虚血発作	13.2	14.0	13.0	0.71
脳血栓	3.7	4.1	3.7	0.70
脳出血	0.9	0.9	0.9	> 0.99
合併症の個数/人				
中央値(四分位点)	1 (0-3)	2 (1-3)	1 (0-3)	< 0.001

#### D.健康危機情報

なし

#### E.研究発表

1.論文発表：なし

2.学会発表：

(1) 第 55 回日本脈管学会総会 (10/31)

近年の日本における高安動脈炎の疾患構造

—臨床調査個人票の解析

渡部芳子、種本和雄

脈管学 54 卷 Suppl.PageS200(2014.10)

#### F.知的財産権の出願・登録状況

なし

## 【中・小型血管炎臨床分科会】

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

難治性血管炎に関する調査研究班

（分担）研究平成26年度終了報告書

## 中小型血管炎分科会活動報告

分科会長：針谷 正祥（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学）

### 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 講師
土橋 浩章	香川大学医学部血液・免疫・呼吸器内科 講師
中山 健夫	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授
堀田 哲也	北海道大学大学院医学研究科内科学講座 免疫・代謝内科学 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
和田 隆志	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科血液情報統御学 教授

### 研究協力者

板橋 美津世	東京女子医科大学第四内科 准講師
白井 丈一	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 准教授
小川 法良	浜松医科大学第三内科 講師
川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 教授
川口 鎮司	東京女子医科大学リウマチ膠原病内科 教授
川嶋 聡子	杏林大学第一内科 腎臓・リウマチ膠原病内科 医員
栗原 泰之	聖路加国際病院放射線科 部長
黒崎 敦子	公益財団法人結核予防会 複十字病院放射線診断科 部長
小松田 敦	秋田大学医学部血液・腎臓・リウマチ内科 准教授
竹田 慎一	黒部市民病院内科 院長
田中 良哉	産業医科大学第一内科学講座 教授

中野 正明	新潟大学医学部 保健学科 臨床生体情報学 教授
中屋 来哉	岩手県立中央病院腎臓内科 医長
長坂 憲治	東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科 薬害監視学講座 准教授
難波 大夫	名古屋市立大学大学院医学研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学 病院准教授
南郷 栄秀	公益社団法人地域医療振興協会 東京北医療センター 総合診療科 医長
萩野 昇	帝京大学ちば総合医療センター 血液・リウマチ内科 講師
林 太智	筑波大学 医学医療系 内科 膠原病・リウマチ・アレルギー 准教授
原 章規	金沢大学医薬保健研究域医学系未来医療研究人材養成拠点形成事業 特任准教授
坂東 政司	自治医科大学呼吸器内科学 准教授
坂野 章吾	愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科 教授
本間 則行	新潟県立新発田病院内科 副院長
武曾 恵理	公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎泌尿器センター・腎臓内科 主任部長
村川 洋子	島根大学医学部内科学講座内科学第三内科 准教授
山村 昌弘	岡山済生会総合病院内科 特任副院長

## 研究要旨

中小型血管炎臨床研究分科会では、抗好中球細胞質抗体関連血管炎（AAV）の診療ガイドラインの全面改訂および今後の AAV の診療ガイドライン改訂に資するエビデンスの確立により、我が国の AAV 診療水準を向上させ、均てん化を進めることを研究の目的とした。今年度は、AAV の診療ガイドラインの全面改訂、ANCA 関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究（RemIT-JAV）および ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究（RemIT-JAV-RPGN）とその追跡研究（Co-RemIT-JAV、Co-RemIT-JAV-RPGN）新たな前向きコホート研究計画の立案を行った。特に AAV の診療ガイドラインの全面改訂に力を注ぎ、診療アルゴリズムをもとにした重要臨床課題の決定、独立した作業班の設置とメンバーの確定、アウトカムの検討と決定、クリニカルクエスションの設定を行い、システムティックレビューを開始した。これらの研究成果が、AAV の診療ガイドラインの整備・改訂を通じて、患者の一層の予後改善に貢献することが期待される。

する多彩な全身性血管炎疾患が含まれる。AAV は小血管（細小動静脈・毛細血管）の壊死性血管

## A.研究目的

中小型血管炎には抗好中球細胞質抗体（ANCA）  
関連血管炎（AAV）、結節性多発動脈炎をはじめと

炎と高い ANCA 陽性率を共通の特徴とする難治

性の全身性血管炎疾患群である。稀少疾患である AAV の我が国の診療水準を向上させ、均てん化を進めるためには、診療ガイドラインの整備・改訂が必要不可欠である。そこで、当分科会では複数の診療科の専門家の協力の下に、関連する学会とも緊密な連携を取りつつ、AAV の診療ガイドラインの全面改訂を行うこととした。併せて、今後の AAV の診療ガイドライン改訂に資するエビデンスの確立を目指して、これまでの難治性血管炎に関する調査研究班で実施して来た AAV 患者コホートの解析を行った。

## B.方法

2 回の班会議における分科会での討議に加えて、2 回の分科会を別途開催し、以下の検討を進めた。

1) AAV の診療ガイドラインの全面改訂( 担当者は診療ガイドラインの分担研究報告書に記載)

GRADE 法および Minds2014 をもとに、ガイドラインの改訂作業を開始した。本年度は 診療アルゴリズムをもとにした重要臨床課題の決定、 独立した作業班の設置とメンバーの確定、 アウトカムの検討と決定、 クリニカルクエスチョンの設定を行った。

2) ANCA 関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 ( RemIT-JAV ) のデータ解析 ( 佐田、藤井、山村、針谷)

顕微鏡的多発血管炎 ( MPA ) と多発血管炎性肉芽腫症 ( GPA ) の寛解導入療法の内容および成績を検討し、疾患間で比較した。

3) ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 ( RemIT-JAV-RPGN ) のデータ収集とベースラインデータ解析 ( 土橋、針谷、本間、佐田、臼井)

ベースラインデータを固定し、疾患間で比較した。また、追跡データを収集し、データベースを作成し

た。

4) ANCA 関連血管炎の寛解維持療法に関する前向き観察研究 ( Co-RemIT-JAV )( 和田、原、伊藤、佐田)

RemIT-JAV に登録され、Co-RemIT-JAV での追跡に同意した 84 例のデータを収集し、解析した。

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

Co-RemIT-JAV と同様に、RemIT-JAV-RPGN に登録した患者を追跡する観察研究計画を作成し、研究を開始した。

6) ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎・間質性肺炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 ( RemIT-JAV-RPGN-IP )( 針谷、長坂、田中、有村、本間、土橋、佐田、臼井、坂東)

難治性腎疾患に関する調査研究班、びまん性肺疾患に関する調査研究班との共同前向きコホート研究計画の立案について協議を進めた。

## C.結果

1) AAV の診療ガイドラインの全面改訂

重要臨床課題の決定

AAV の治療の流れをもとに、診療アルゴリズムを作成し、重要臨床課題を検討した。その結果、「寛解導入療法」、「血漿交換療法」、「寛解維持療法」の 3 項目が重要臨床課題として採択された。一方、重要臨床課題とはならなかった項目については、従来の総説形式で解説を作成し、ガイドラインに掲載することとなった。

独立した作業班の設置とメンバーの確定

ガイドライン改訂作業を円滑にすすめること、作業班の独立性を確保することを目的として、ガイド

ライン統括委員会（4名；主な役割は作成目的の明確化と体制の決定）、ガイドライン作成グループ（12名；主な役割はアウトカムの抽出、クリニカルクエスチョンの作成、推奨作成）、システムティックレビューチーム（10名；主な役割はシステムティックレビューに必要な文献のスクリーニングと評価）を設置した。ガイドライン作成グループは、様々な立場から参加することが望ましいことから、医師以外に、医療消費者（患者2名）にご参加頂くことにした。

#### アウトカムの検討と決定

それぞれの重要臨床課題ごとにアウトカムを投票で選んだ。「寛解導入療法」では生存率、症状改善率（寛解率）、重篤合併症発現率、腎生存率、重篤感染症発現率（以上は重大と評価）、患者QOL（SF-36®）、非再燃率（以上は重要と評価）の7項目がシステムティックレビューで検討されることとなった。

#### クリニカルクエスチョンの検討

ガイドライン作成グループにより検討された。メンバーはP（患者・疾患）、I/C（治療・介入）、O（アウトカム）の構成要素を考慮し、クリニカルクエスチョン（CQ）を検討した。以下の3つの案について検討を行った。

CQ1：AAVの寛解導入治療はどのようなレジメンが有用か？

CQ2：重篤な腎障害を伴うAAVの寛解導入療法で血漿交換は有用か？

CQ3：AAVの寛解維持治療はどのようなレジメンが有用か？

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

MPA患者78例、GPA患者33例を解析した。寛解導入に用いたプレドニンの平均投与量（SD）、ス

テロイドパルス併用率、シクロホスファミド併用率は、MPAでは41(15)mg/日、44%、31%、GPAでは40(15)mg/日、39%、60%であった。6か月までにMPAの85%、GPAの87%の患者が1か月以上あけて2回のBVAS=0を達成（BVAS寛解）した。しかし、6か月までにBVAS=0とプレドニン投与量が10mg/日以下を達成（BVAS-GC寛解）した患者はMPAの40%、GPAの39%であった。MPAとGPAの生存率に有意差はなかったが、重症度分類別では生存率に有意差を認め、severe typeはgeneralized typeよりも低かった。観察期間中にBVAS寛解を達成した98例中、25例が再燃した。

3) ANCA関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究（RemIT-JAV-RPGN）のデータ収集とベースラインデータ解析

321例のベースラインデータが固定された。最終的な分類は、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）28例、GPA53例、MPA198例、分類不能31例であった。各疾患のANCA subtype（MPO-ANCA/PR3-ANCA）の割合（%）はEGPA43%/4%、GPA62%/36%、MPA98%/4%、分類不能88%/7%であった。各疾患の血清クレアチニン値、血清CRP値、間質性肺疾患、BVASが示された。2015年1月には全例の12ヶ月観察が、2016年1月には全例の24ヶ月観察が終了する予定である。

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

本研究には、RemIT-JAV登録症例のうち、EGPA9例、GPA23例、MPA41例、分類不能11例が登録され、2014年12月で2年間の追跡が完了する。12ヶ月（RemIT-JAV登録から36ヶ月）における再燃率、腎生存率、個体生存率は、EGPA25%、100%、

100%、GPA 13%、100%、95.7%、MPA 13.5%、89.2%、94.6%であった。

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

研究計画書を作成し、各施設の倫理審査委員会等での審議を依頼した。7施設で研究計画が承認され、30施設で審査中である(2014年12月)。

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

将来のガイドライン改訂に有用な、治療の対照群を持つ新たな ANCA 関連血管炎患者データベース案について、難治性腎疾患に関する調査研究班、びまん性肺疾患に関する調査研究班と協議を進めた。その結果、コホート研究の対象患者に ANCA 陽性間質性肺炎患者を含めることが提案された。

さらに、これまでの2つの前向きコホート研究とは異なった研究デザイン、アウトカムを設定するため、RemIT-JAV のデータを検討した。海外の診療ガイドラインでは、初期治療からの免疫抑制薬と副腎皮質ステロイドの併用 (ステップダウン戦略) が推奨されているが、我が国の治療実態では、シクロホスファミドの初期治療での併用率は MPA 31%、GPA 60%に留まっている。初期治療が副腎皮質ステロイド単独の場合には、その後の臨床経過により、主治医の判断で免疫抑制薬が追加併用される (ステップアップ戦略) 場合がある。また、我が国の AAV 治療の特徴として、プレドニン減量速度が比較的遅く、BVAS-GC 寛解達成率が低いことが RemIT-JAV の解析結果から明らかになった。

AAV 患者の生活の質を改善するには、高い BVAS-GC 寛解達成率・維持率、プレドニン総投与

量の減少、副作用発現率の低下を可能にする治療戦略が必要である。そこで、次のコホートでは 6-7 か月後の BVAS-GC 寛解達成を目標に治療した場合の、ステップダウン戦略とステップアップ戦略の有効性と安全性を比較する研究デザインが提案された。

**D. 考察** 最新の手法を用いた AAV の診療ガイドライン作成が、我が国の AAV 治療の標準化、均てん化に繋がると期待される。また、中小型血管炎分科会でこれまで作成してきた AAV 患者データベースの解析により、日本人 AAV 患者に関するエビデンスが蓄積されることによって、AAV の診療ガイドラインのより適切な改訂が可能になると考えられる。

## E. 健康危険情報

特記事項なし

## F. 研究発表

論文発表

1. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Dobashi H, Takasaki Y, Ito S, Yamada H, Wada T, Hirahashi J, Arimura Y, Makino H; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2014 Apr 23;16(2):R101.
2. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Arimura Y, Makino H; for the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Issues associated with the Ministry of Health, Labour and Welfare diagnostic criteria for antineutrophil

cytoplasmic antibody-associated vasculitides:  
Reclassification of patients in the prospective cohort  
study of Remission Induction Therapy in Japanese  
patients with ANCA-associated vasculitides according to  
the MHLW criteria. Mod Rheumatol. 2014 Dec 15:1-3.  
[Epub ahead of print] PubMed PMID: 25496407.

学会発表

1. 横山和佳、平野史生、山崎隼人、酒井良子、小  
池竜司、宮坂信之、上阪 等、針谷正祥 . 日本人

ANCA 関連血管炎 6 例に対する Rituximab の初回投  
与・再投与の安全性と有効性 . 第 58 回日本リウマチ  
学会総会・学術集会抄録集 710 頁

#### **G.知的財産権の出願・登録状況**

なし

## 抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の診療ガイドライン改訂に関する研究

研究分担者氏名

針谷正祥 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座 教授

### 研究要旨

中小型血管炎臨床研究分科会では、実地臨床における ANCA 関連血管炎（AAV）治療の標準化、予後改善と国民の健康推進を目的として、最新の手法（GRADE 法および Minds2014）に基づいてガイドラインの全面改訂を行うこととした。平成 26 年度は、診療アルゴリズムをもとにした重要臨床課題の決定、独立した作業班の設置とメンバーの確定、アウトカムの検討と決定、クリニカルクエスチョンの検討を行った。その結果、重要臨床課題として「寛解導入療法」「血漿交換療法」「寛解維持療法」の 3 項目が採択された。独立した作業班として、ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループ、システマティックレビューチームが設置された。アウトカムは重要臨床課題ごとに検討され、「寛解導入療法」では生存率、症状改善率（寛解率）、重篤合併症発現率、腎生存率、重篤感染症発現率（以上は重大と評価）、患者 QOL（SF-36®）、非再燃率（以上は重要と評価）の 7 項目が採択された。

### A. 研究目的

ANCA 関連血管炎（AAV）は小血管（細小動静脈・毛細血管）の壊死性血管炎と高い ANCA 陽性率を共通の特徴とする難治性の全身性血管炎疾患群である。

AAV は多くの臓器に病変を来すことから症状は多様であり、このため本邦では内科、膠原病内科、腎臓内科、呼吸器科、皮膚科、耳鼻科など多くの診療科が AAV の診療に携わる。これまで当研究班では AAV の診療ガイドラインを作成、普及し診療の標準化を図ってきたが、いまだ十分とは言えない状況にある。一方、新たなガイドライン作成方法が報告され、AAV の診療ガイドラインもそれらの方法に則り、改訂作業を進める必要

が生じた。そこで、実地臨床における血管炎治療を標準化し、予後改善と国民の健康推進を目的として、ガイドラインの全面改訂を行うこととした。

### B. 研究方法

GRADE 法および Minds2014 をもとに、ガイドラインの改訂作業を開始した。本年度はまず 診療アルゴリズムをもとにした重要臨床課題の決定、独立した作業班の設置とメンバーの確定、アウトカムの検討と決定、クリニカルクエスチョンの設定を行った。合意形成が必要となった内容については、会議での議論をもとに、デルファイ法により決定した。

## C. 研究結果

### 重要臨床課題の決定

AAV の治療の流れをもとに、診療アルゴリズムを作成した。診療のなかで患者の意思決定に重要、かつ治療に関するエビデンス（ランダム化比較試験、治療比較群のあるコホート研究、ケースコントロール研究）がある項目を重要臨床課題の候補とした。その結果、「寛解導入療法」「血漿交換療法」「寛解維持療法」の3項目が重要臨床課題として採択された（図1）。一方、重要臨床課題とはならなかった項目については、GRADE法ではなく従来の総説形式で解説を作成することとなった。

### 独立した作業班の設置とメンバーの確定

ガイドライン改訂作業を円滑にすすめること、作業班の独立性を確保することを目的として、ガイドライン統括委員会（4名；主な役割は作成目的の明確化と体制の決定）、ガイドライン作成グループ（12名；主な役割はアウトカムの抽出、クリニカルクエスチョンの作成、推奨作成）、システムティックレビューチーム（10名；主な役割はシステムティックレビューに必要な文献のスクリーニングと評価）を設置した。まずは研究班長、報告者を中心にガイドライン統括委員会メンバーを選し、有村義宏、針谷正祥、本間 栄、ほか1名（山縣邦弘、難治性腎障害に関する調査研究班）に確定した。次に、統括委員会の依頼により、ガイドライン作成グループおよびシステムティックレビューチームのメンバーを確定した。ガイドライン作成グループは、様々な立場から参加することが望ましいことから、膠原病内科医（天野宏一、土橋浩章、村川洋子）、腎臓内科医（和田隆志、臼井丈一）、呼吸器内科医（坂東政司）、皮膚科医（川上民裕）、耳鼻咽喉科医（原淵保明）、ガ

イドライン専門家（中山健夫、南郷栄秀）、医療消費者（患者2名）が担当することとなった。システムティックレビューチームは、伊藤聡、勝又康弘、佐田憲映、堀田哲也、板橋美津世、川嶋聡子、難波大夫、萩野昇、林太智、原章規に決定した。

### アウトカムの検討と決定

ガイドライン作成グループにより検討された。メンバーは、それぞれの重要臨床課題ごとにアウトカムの構成要素を挙げ、討論の後に重要性について投票を行った。重大・重要と評価されたアウトカムのうち上位7項目をシステムティックレビューで検討することとした。「寛解導入療法」では8項目について検討され、生存率、症状改善率（寛解率）、重篤合併症発現率、腎生存率、重篤感染症発現率（以上は重大と評価）、患者 QOL（SF-36®）、非再燃率（以上は重要と評価）の上位7項目はシステムティックレビューで検討されることとなった。寛解導入療法における不可逆的な臓器障害（VDI）は重要と評価されたが、8番目であったため、システムティックレビューの対象外となった（図2）。

### クリニカルクエスチョンの検討

ガイドライン作成グループにより検討された。メンバーはP（患者・疾患）、I/C（治療・介入）、O（アウトカム）の構成要素を考慮し、クリニカルクエスチョン（CQ）を検討した。以下の3つの案について検討を行った。

CQ1：AAV の寛解導入治療はどのようなレジメンが有用か？

CQ2：重篤な腎障害を伴う AAV の寛解導入療法で血漿交換は有用か？

CQ3：AAV の寛解維持治療はどのようなレジメンが有用か？

#### D. 考察

最新の手法を用いて AAV の診療ガイドライン作成に着手した。医療消費者を含む様々な立場のメンバーの参加と、システマティックレビューに基づくエビデンスの質の評価をもとに作成された透明性の高い診療ガイドラインにより、実地臨床における AAV 治療の標準化が期待される。

#### E. 健康危険情報

特記事項なし

#### F. 研究発表

論文発表

3. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Dobashi H, Takasaki Y, Ito S, Yamada H, Wada T, Hirahashi J, Arimura Y, Makino H; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2014 Apr 23;16(2):R101.

4. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Arimura Y, Makino H; for the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Issues associated with the Ministry of Health, Labour and Welfare diagnostic criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Reclassification of patients in the prospective cohort study of Remission Induction Therapy in Japanese patients with ANCA-associated vasculitides according to the MHLW criteria. *Mod Rheumatol.* 2014 Dec 15:1-3. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25496407.

学会発表

横山和佳、平野史生、山崎隼人、酒井良子、小池竜司、宮坂信之、上阪 等、針谷正祥 . 日本人 ANCA 関連血管炎 6 例に対する Rituximab の初回投与・再投与の安全性と有効性 . 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 710 頁

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

# 1. 重要臨床課題の決定

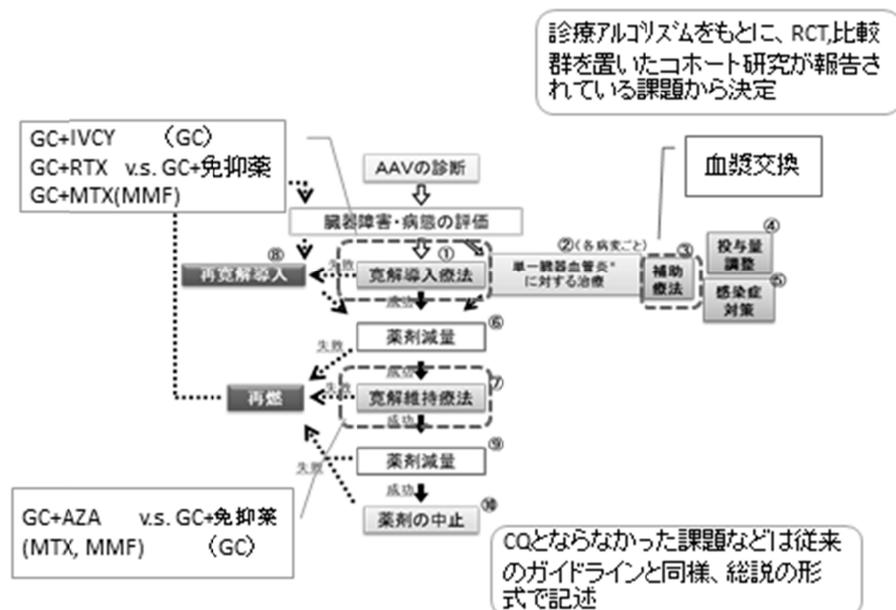


図1 重要臨床課題の決定

## 採用が決定したアウトカム

### CQ1 (寛解導入療法)

- 生存率
- 症状改善率(寛解率)
- 重篤合併症発現率
- 腎生存率
- 重篤感染症発現率
- 患者QOL(SF-36)
- 非再燃率
- 不可逆的な臓器障害(VDI)

### CQ2 (血漿交換療法)

- 生存率
- 腎生存率
- 重篤合併症発現率
- 重篤感染症発現率
- 患者QOL(SF-36)
- 不可逆的な臓器障害(VDI)
- 非再燃率

### CQ3 (寛解維持療法)

- 生存率
- 非再燃率
- 重篤合併症発現率
- 重篤感染症発現率
- 腎生存率
- 患者QOL(SF-36)
- 不可逆的な臓器障害(VDI)

黒; 70%以上が重大と評価  
(推奨作成で考慮する予定)

グレー; 70%以上が重要と評価

点線内; システマティックレビューで評価する項目

図2 採用が決定したアウトカム

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担平成26年度研究報告書

## 抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の寛解導入治療の現状と その有効性と安全性に関する観察研究（RemIT-JAV）

### 研究分担者

佐田 憲映 岡山大学医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学 講師  
針谷 正祥 東京医科歯科大学医歯学総合研究科薬害監視学講座 教授  
藤井 隆夫 京都大学医学研究科リウマチ性疾患制御学講座 特定教授

### 研究協力者

山村 昌弘 岡山済生会総合病院リウマチ膠原病 センター長

### 研究要旨

前向き観察コホート研究「抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究（RemIT-JAV）」を2009年4月に開始し、2010年12月までに156例が登録され2012年12月に観察を終了した。最終的な分類はEGPA14例、GPA33例、MPA78例、分類不能31例でありわが国のANCA関連血管炎患者ではMPO-ANCA陽性MPA例が多く、また間質性肺障害合併症例が多い特徴があった。また、厚生労働省の認定基準の問題点に関する検討を行い、MPAとGPAの重複症例が多いこと、欧米の分類結果との違いとその理由などを明らかにした。またMPA症例・GPA症例の有効性の検討では、欧米の治療と比較してシクロホスファミドの併用率は低いものの寛解率と非再燃率は高かった。安全性、特に重篤感染症に関して、年齢や性別、副腎皮質ステロイドの開始量が危険因子となることを明らかにした。

### A. 研究目的

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎は小血管の壊死性血管炎と高いANCA陽性率を共通の特徴とする全身性血管炎疾患群で、顕微鏡的多発血管炎（MPA）、多発血管炎性肉芽腫症（GPA、旧ウェゲナー肉芽腫症）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA、チャージスト劳斯症候群）が含

まれる。

わが国のANCA関連血管炎関連血管炎の疫学および治療実態の解析を目的として、厚生労働省難治性調査研究班において、前向き観察コホート研究「抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究」RemIT-JAV研究を2009年4月から開始

し 2012 年 12 月に観察を終了している (UMIN:000001648) .

## B. 研究方法

研究参加 22 施設において新たに診断された ANCA 関連血管炎に対して副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬による免疫抑制療法を実施する患者を登録し、治療開始後 24 カ月まで観察を終了し全調査票データの固定作業を完了した。これらの ANCA 関連血管炎登録患者を、Watts らにより提唱された疫学的分類法 (EMEA アルゴリズム) を用いて分類し、疾患別の特徴を検討した。またフォローアップデータから登録患者の疾患分類、重症度、ANCA や障害臓器とアウトカムとの関連を評価した。主要評価項目は寛解到達期間で、副次的評価項目として、生存・死亡、治療反応、再燃、重篤感染症発現、厚生労働省認定診断基準の診断一致率を設定した。

## C. 研究結果

最終的に 156 例の症例が登録され、EGPA14 例、GPA33 例、MPA78 例、分類不能 31 例に分類された (図 1)。患者背景では我が国では GPA 患者でも 45.5% の患者で、MPA では 93.5% の患者で MPO-ANCA 陽性であった。また欧米と比し間質性肺障害 (ILD) の合併が著明に多く、ILD を有する患者ではバーミンガム血管炎活動性スコア (BVAS) が有意に低いことを明らかにした。これらの成果を *Arthritis Research & Therapy* 誌にて報告した。

厚労省基準の検討では、EGPA の基準に

ついては欧米の基準と同等である一方で、GPA の確定基準で感度・特異度共に低く、MPA の確定基準では感度が低いことを明らかにした。その原因として MPA 基準と GPA 基準で重複例が多いことが考えられた (図 2)。これらの成果を *Modern Rheumatology* 誌にて報告した。

MPA と GPA を対象として行った有効性解析では、シクロホスファミドの併用割合が MPA 患者で 31%、GPA 患者での 61% と欧米で推奨されている標準的治療とは診療実態が異なることが明らかとなった。6 か月までに MPA 患者で 85%、GPA 患者では 87% の患者が寛解を達成している一方で、副腎皮質ステロイド投与量 (プレドニゾン換算 10mg/日) を考慮した寛解基準ではそれぞれ 40% と 39% に留まっており、わが国での診療においては副腎皮質ステロイドの減量速度が欧米と比較すると緩徐である実態もまた明らかとなった。生存率については MPA で悪い傾向にあるものの統計学的な有意差は認めなかった (図 3)。重症型に分類される患者では全身型に分類される患者よりも生命予後は悪かった ( $p < 0.0001$ )。再燃については疾患分類や重症度、ANCA の種類などで差を認めなかった。これらの成果は原著として学術誌への投稿準備を進めている。

全症例を対象とした安全性に関する検討では、42 症例で 63 件の重篤感染症の合併を認め、発症率は 87.6/100 人年、発症までの中央値は 57 日であった。多変量解析によって得られたハザード比 (95% 信頼区間

(CI))は65歳以上で1.97(0.99-3.95),女性で0.47(0.25-0.89),重症型で2.11(1.05-4.27),開始副腎皮質ステロイド量(プレドニゾン換算で0.8mg/kg/日以上)が2.88(1.49-5.88)であった。これらの成果は原著として学術誌への投稿準備を進めている。

#### D. 考察と今後の課題

RemIT-JAV研究から,我が国のANCA関連血管炎患者の特徴,診断・分類・認定基準の問題点などが明らかになった。また現時点での治療の特徴や,有効性・安全性についての多くの知見が得られている。

これらの知見を,我が国の患者に適した診療ガイドラインの作成および改訂に役立てていく必要がある。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Dobashi H, Takasaki Y, Ito S, Yamada H, Wada T, Hirahashi J, Arimura Y, Makino H. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):R101.
- (2) Issues associated with the Ministry of Health, Labour and Welfare diagnostic

criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Reclassification of patients in the prospective cohort study of Remission Induction Therapy in Japanese patients with ANCA-associated vasculitides according to the MHLW criteria. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Arimura Y, Makino H. *Mod Rheumatol.* 2014 Dec 15:1-3.

- (3) A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan.. Sada KE, Amano K, Uehara R, Yamamura M, Arimura Y, Nakamura Y, Makino H; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan. *Mod Rheumatol.* 2014; 24(4): 640-4.
- (4) Current Concept and Epidemiology of Systemic Vasculitides. Katsuyama T, Sada KE, Makino H. *Allergol Int.* 2014 Oct 25.
- (5) わが国の血管炎の現状と今後の展望. 佐田 憲映, 榎野 博史. *日本腎臓学会誌* 56巻2号 Page65-69
- (6) 免疫と内科疾患 その病態と治療最前線 抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎の病態と治療の最前線. 山村 昌弘, 佐田 憲映, 針谷 正祥, 藤井 隆夫, 石津 明洋, 有村 義宏, 榎野 博史. *日本内科学会雑誌* 103巻9号 Page2121-2129

## 2. 学会発表

- (1) 膠原病治療 現状の課題とアンメット  
ニーズ 血管炎症候群. 佐田憲映. 第  
58 回日本リウマチ学会総会・学術集会.  
2014 年 4 月 24 日~26 日

## G. 知的所有権の出現登録状況

なし

図 1 登録症例の分類

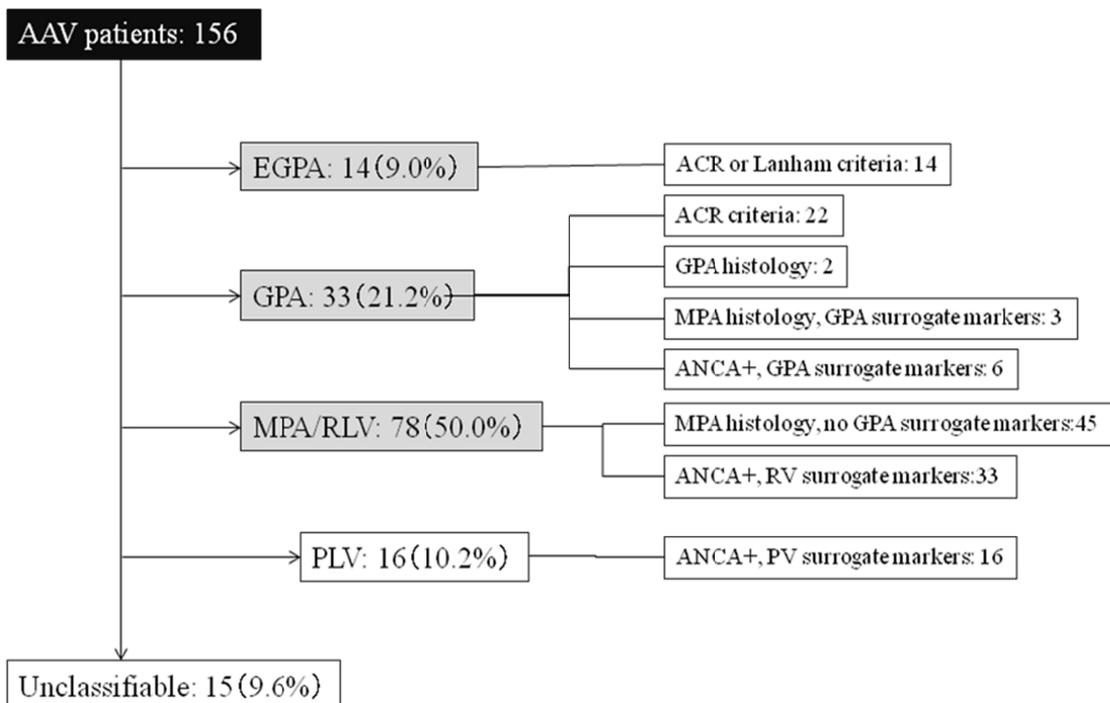


図2 登録患者への厚労省基準の適用

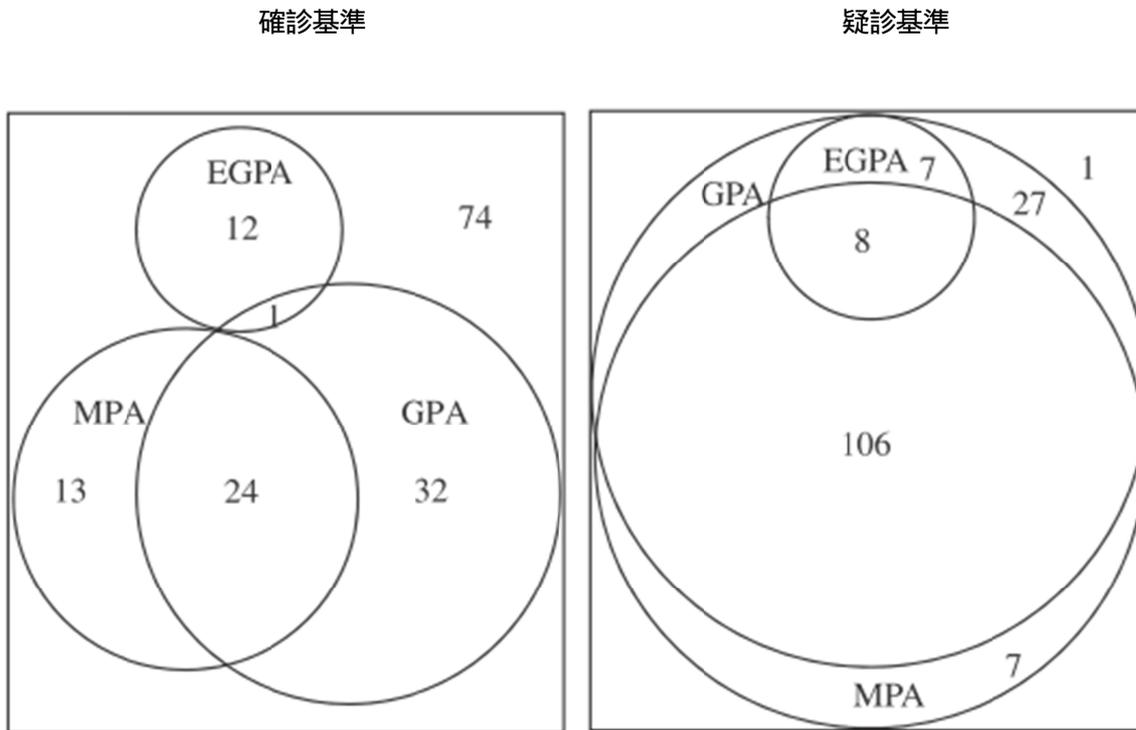
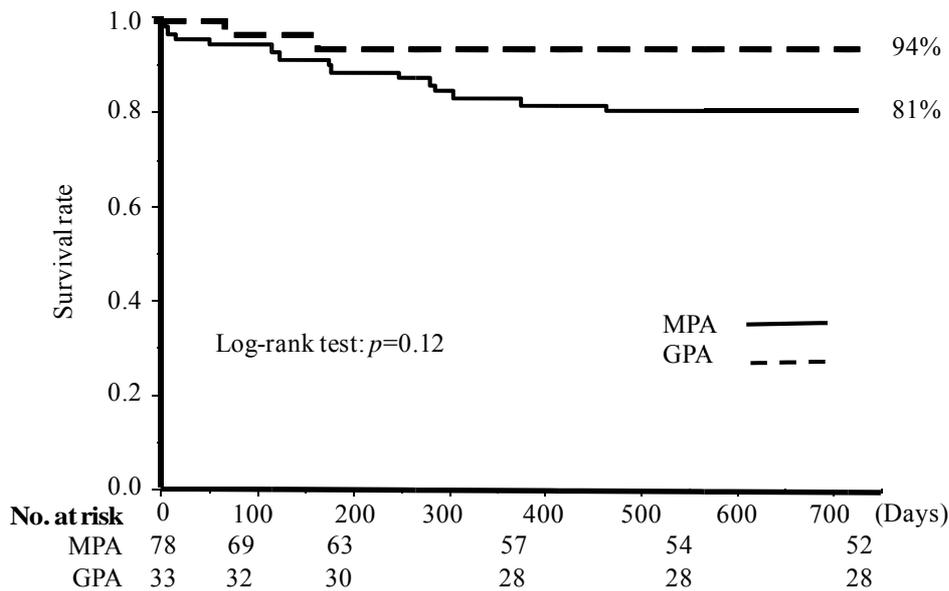


図3 疾患分類別の生存曲線



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

## 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の 寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究

### 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 講師

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

針谷正祥 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座 教授

### 研究協力者

臼井丈一 筑波大学 医学医療系臨床医学域腎臓内科学 講師

### 研究要旨

中小型血管炎臨床研究分科会では平成 20 年から ANCA 関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (RemIT-JAV) を実施し、156 例の有効性と安全性に関して検討してきた。この経験とデータおよび、ANCA 関連血管炎に伴う腎病変はしばしば急速進行性糸球体腎炎の病像を示す事実を踏まえて、難治性血管炎に関する調査研究班は進行性腎障害に関する調査研究班と共同で、平成 23 年度から ANCA 関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (RemIT-JAV-RPGN) の症例登録を開始し、平成 26 年 11 月末までに 321 例を 48 施設から集積した。その内訳は、顕微鏡的多発血管炎 198 例、多発血管炎性肉芽腫症 53 例、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 28 例、分類不能型血管炎 42 例である。RemIT-JAV で集積した 156 例と比較すると RemIT-JAV-RPGN 登録症例は平均血清クレアチニンが高かったが ( $2.5 \pm 2.9$  vs.  $1.7 \pm 1.7$  mg/dl)、年齢、性比、ANCA サブタイプなどの患者背景は両コホート間で類似していた。胸部画像および腎組織を収集し、予備的な解析を実施した。患者ゲノム DNA を収集し、GWAS 解析を開始した。RemIT-JAV 登録症例と併せて解析することによって、我が国の ANCA 関連血管炎の臨床的・血清学的・画像的特徴、実施されている治療の有効性と安全性、予後を明らかにする。

### A. 研究目的

RemIT-JAV-RPGN の目的は 1) 血管炎の臨床的特徴の解析、2) ANCA 関連血管炎に対する寛解導入療法 (および寛解維持療法) の有効性と安全性の解析、

3) ANCA 関連血管炎腎組織の解析、4) ANCA 関連血管炎の呼吸器画像の解析、5) ANCA 関連血管炎のバイオマーカー探索であり、別研究として RemIT-JAV および本研究参加患者を対象とした ANCA 関連血

管炎のゲノム DNA を収集した。

**B.方法** 本研究参加施設で新たに診断された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 (Churg-Strauss 症候群/EGPA) に対して、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、生物学的製剤による免疫抑制療法を受ける患者を可能な限り全例登録し、24 カ月間前向きにフォローする。

除外基準は、20 歳未満、ANCA 関連血管炎再発例、悪性腫瘍の既往あり、B 型肝炎ウイルス HBs 抗原陽性、抗 C 型肝炎ウイルス抗体陽性、同意が得られなかった症例とした。

主要評価項目は Birmingham Vasculitis Activity Score に基づく寛解到達率であり、副次的評価項目は生存率、死因、治療反応率、再燃率、重篤感染症頻度とそのリスク因子、その他の副作用、肺・腎限局性血管炎の病態解析、診断・分類基準間の診断の一致率、ANCA 関連血管炎の腎組織の解析、ANCA 関連血管炎の呼吸器画像の解析、バイオマーカー候補分子の同定などである。

目標症例数は 250 例、症例登録は平成 25 年 12 月 31 日で終了し現在観察を継続している。

**C.結果** 難治性血管炎に関する調査研究班および進行性腎障害に関する調査研究班に所属する 57 施設が参加し、321 例が 48 施設から登録された。その内訳は MPA 198 例、GPA 53 例、EGPA 28 例、分類不能血管炎 42 例であった。RemIT-JAV の登録症例と併せると、MPA 276 例、GPA 86 例、EGPA 42 例、分類不能血管炎 73 例となり、合計 477 例の ANCA 関連血管炎患者が集積された。

両コホートの登録患者の平均血清クレアチニン値は RemIT-JAV  $2.5 \pm 2.9$  (中央値 1.3)、RemIT-JAV  $1.7 \pm 1.8$  (中央値 0.9) と、前者で高く、年齢、性

比、疾患分類、ANCA サブタイプには明らかな差を認めなかった (表 1)。なお、RemIT-JAV-RPGN は報告書作成時点で登録時データが固定完了した 321 例のデータであり、統計学的処理は行っていない。

登録時データが確定した 321 例中、RPGN の割合は MPA 73% (144/198)、GPA 36% (19/53)、EGPA 0% (0/28) であった。腎生検バーチャルスライドは 84 症例集積された。胸部画像は 2014 年 11 月 10 日までに RemIT-JAV-RPGN に登録された 321 例中 245 例分が収集された。血管炎の診断名が未知の段階で放射線科医 2 名と呼吸器科医 3 名で胸部 CT 画像を読影した。個々の画像所見を評価した後に、間質性肺炎および気腫のスコアリング、パターン分類に関しては大動脈弓部、気管分岐部、横隔膜 1cm 上の 3 スライスで評価中である。

**D.考察** 難治性血管炎に関する調査研究班および進行性腎障害に関する調査研究班が合同で ANCA 関連血管炎の前向きコホート研究を実施することにより、RemIT-JAV よりも腎機能障害が進行した症例が登録された。我が国の ANCA 関連血管炎の全体像を反映する新たなエビデンスの構築に、RemIT-JAV-RPGN のデータが役立つことが期待される。

#### E.健康危険情報

特記事項なし

#### F. 研究発表

論文発表

なし。

学会発表

なし。

## G.知的財産権の出願・登録状況

なし。

表 1 RemIT-JAV-RPGN と RemIT-JAV-RPGN の比較

	RemIT-JAV-RPGN	RemIT-JAV
年齢	68 ± 15 (中央値 71)	68 ± 12 (中央値 71)
性別	男性 121、女性 142	男性 61、女性 95
血清 Cr	2.5 ± 2.9 (中央値 1.3)	1.7 ± 1.8 (中央値 0.9)
疾患分類	EGPA:28 GPA:53 MPA:198 UC:42	EGPA:14 GPA:33 MPA:78 UC:31
MPO-ANCA	277/321	130/156
PR3-ANCA	30/321	18/156

RemIT-JAV-RPGN は報告書作成時点で登録時データが固定完了した 321 例のデータ

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

難治性血管炎に関する調査研究班

分担研究年度終了報告書

## ANCA 関連血管炎の寛解維持療法に関する前向き観察研究

研究分担者 和田隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学 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

佐田憲映 岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学 講師

研究協力者 原 章規 金沢大学附属病院 腎臓内科

### 研究要旨

ANCA 関連血管炎は再燃率が高いことが問題となっている。そこで、ANCA 関連血管炎の寛解維持療法の実態を調査し、長期的な治療の有効性・安全性を検討する。RemIT-JAV に登録された ANCA 関連血管炎患者を対象に継続調査を行った。16 施設より 84 例が登録された。研究開始 12 ヶ月時点における中間解析では、再燃率 16.9%、腎生存率 94.8%および個体生存率 96.1%であった。今後 H26 年末までに 24 か月追跡調査を行い、H27 年中に再燃に関する因子等について検討する。

### A. 背景

中小型血管炎の中で、わが国に頻度が高い myeloperoxidase(MPO)に対する抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性の顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis; MPA)は再燃率が高く、再燃予防のために長期間の免疫抑制療法を要する。本研究班で寛解維持療法に関する後ろ向き観察研究を行ったところ、再燃率 24%であり、寛解維持療法中のステロイド減量速度が速い場合に再燃のリスクが上昇することが判明した(Wada et al. J Rheumatol. 2012;39:545-51)。

### B.目的

ANCA 関連血管炎の寛解維持療法の実態を調査し、より長期的な治療の有効性と安全性を解析する。

### C.対象と方法

2008 年から 2010 年までに本研究班で実施された「ANCA 関連血管炎の寛解導入の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (RemIT-JAV)」に登録された ANCA 関連血管炎患者のうち、2 年間の追跡が完了し、かつ、本研究への参加同意が得られた患者に対して、前向きに 2 年間の定点観察を行う。ここでの ANCA 関連血管炎は、MPA に

加えて granulomatosis with polyangiitis (GPA) / Wegener's granulomatosis および eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) / Churg-Strauss syndrome を対象とする。主要評価項目は再燃率および生存率(腎および個体)とした。副次評価項目は、再燃および死亡に関する危険因子、血管炎障害スコア(VDI)変化率ならびに重症感染症の発症頻度および危険因子とした。

#### **D.現在までの進捗**

本研究のプロトコールおよび調査票に基づき、RemIT-JAV に続く定点観察・データ収集を行った。本研究では、16 施設より 84 例 (MPA 41 例、GPA 23 例、EGPA 9 例、分類不能 11 例)の登録が登録され、H26 年 12 月末まで追跡中である。研究開始 12 ヶ月時点における中間解析では、再燃率 16.9%、腎生存率 94.8%および個体生存率 96.1%であった。今後、平成 26 年 12 月末までに 24 か月目までの追跡調査および調査票回収を終了し、平成 27 年中に解析を終える予定で

ある。

本研究を通して再燃因子の同定、長期治療の有効性、安全性を確立することにより、我が国における ANCA 関連血管炎の寛解維持療法のプロトコールの確立に寄与することが期待できる。(以上)

## 【臨床病理分科会】

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

**臨床病理分科会活動報告**

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 菅野祐幸 高橋 啓 土屋尚之 宮崎龍彦	聖マリアンナ医科大学皮膚科 准教授 信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学 教授 東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 教授 筑波大学医学医療系分子遺伝疫学 教授 岐阜大学医学部附属病院病理診断科 臨床教授
研究協力者	池田栄二 岩月啓氏	山口大学大学院医学系研究科病理形態学分野 教授 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野 教授
助教	小川弥生 鬼丸満穂 黒川真奈絵 中沢大悟 平橋淳一 吉田雅治	NPO 法人北海道腎病理センター 副理事長 九州大学大学院医学研究院病理病態学講座 助教 聖マリアンナ医科大学大学院 疾患バイオマーカー・標的分子制御学 准教授 北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野 慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター 講師 東京医科大学八王子医療センター腎臓内科 教授

**研究要旨**

1. 診療ガイドラインの作成・改訂のため、血管炎症例の病理組織学的所見・血清学的所見・遺伝子/遺伝学的所見につき、診断・重症度・臨床所見・治療反応性等との関連を解析した。システマティックレビュー（SR）が可能なクリニカルクエスション（CQ）についてはそのための文献検索を行い、現時点でSRが困難なCQについては個別研究にて検討した。
2. 病理診断のエキスパートオピニオンを求めることができるコンサルテーションシステムを構築するため、依頼ならびに回答フォームの検討を行った。
3. ウェブ版血管炎アトラスを作成するため、掲載疾患と担当者を確定した。

**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。

システムを稼働させることにより生じることが予想される問題点を抽出し、それを未然に防ぐ方策を講じる。

**B . 研究方法**

1. 血管炎診療の臨床病理に関するCQを設定し、SRまたは個別研究による解析を行う。
2. 病理診断のエキスパートオピニオンを求めることができるコンサルテーション

3. 難治性血管炎に関する調査研究班が

平成16年度に作成した「血管炎アトラス」の病理項目を改訂し、ウェブ版とする。その際、目次はCHCC2012に準拠することとし、CHCC2012に含まれていない血管炎類

縁疾患や鑑別疾患についても取り上げることとする。

## C. 研究結果

1-1. 以下の2つのCQをSRの対象とし、文献検索を行った。

わが国のANCA関連血管炎患者について、Berdenらの分類（糸球体病変の組織学的クラス分類）を適用することは有益か？

わが国のPR3陽性MPA/GPAとMPO陽性MPA/GPAについて、臓器障害の程度に違いがあるか？

1-2. 現時点でSRが困難なCQについては個別研究にて検討した（結果は各分担研究報告書に記載）

2. 以下の方針を確認し、運用マニュアル、依頼/回答フォームを作成することとした。

コンサルテーションを希望する臨床医は、当該施設の病理医の許諾を得ることを原則とする。

コンサルテーションには、未染標本5枚を供する（症例によって追加が必要となる場合がある）。

複数名によるコンサルテーションを行う。

診断の最終責任は依頼者にあることを明記する。

3. 表1のとおり、掲載疾患と担当者を確定した。ただし、担当者が複数名の場合、必要あれば分科会構成員が調整する。

## D. 考察（今後の計画）

1-1. 抽出した文献について、エビデンスの収集と評価を行う。

1-2. 各分担研究報告書に記載。

2. 確認した方針に従い、運用マニュアル、依頼/回答フォームを作成する。

3. ウェブコンテンツのフォーマットを作成し、各担当者に作成を依頼する。

## E. 研究発表

各分担研究報告書に記載。

## F. 知的財産権の出願・登録状況

各分担研究報告書に記載。

表 1.

Web版血管炎アトラス(目次)	H16版担当者	改訂版担当者
<b>I. 大型血管炎</b>		
1 高安動脈炎	由谷親夫	由谷親夫
2 巨細胞性動脈炎	中島 豊, 居石克夫	鬼丸満穂
<b>II. 中型血管炎</b>		
1 結節性多発動脈炎	石津明洋, 小川弥生, 吉木 敬	石津明洋, 小川弥生, 吉木 敬
2 川崎病	直江史郎, 高橋 啓	直江史郎, 高橋 啓
<b>III. 小型血管炎</b>		
<b>(1) ANCA関連血管炎</b>		
1 顕微鏡的多発血管炎	佐藤英俊	佐藤英俊, 小川弥生
2 多発血管炎性肉芽腫症	小川弥生, 石津明洋, 吉木 敬	小川弥生, 石津明洋, 吉木 敬
3 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	石津明洋, 小川弥生, 吉木 敬	石津明洋, 小川弥生, 吉木 敬
<b>(2) 免疫複合体性血管炎</b>		
1 抗GBM病	佐藤英俊	佐藤英俊, 小川弥生
2 クリオグロブリン血症性血管炎	佐藤英俊	佐藤英俊, 小川弥生
3 IgA血管炎	石津明洋, 小川弥生, 吉木 敬	石津明洋, 小川弥生, 吉木 敬
4 低補体血症性尋常性紫癜血管炎(抗C1q血管炎)		川上民裕
<b>IV. 多彩な血管を侵す血管炎</b>		
1 ベーチェット病	由谷親夫	由谷親夫
2 コーガン症候群		(未定)
<b>V. 単一臓器の血管炎</b>		
1 皮膚白血球破砕性血管炎	古川福実	古川福実
2 皮膚動脈炎	古川福実	古川福実
3 皮膚血管炎と鑑別が必要な所見		川上民裕
4 原発性中枢神経系血管炎		伊藤泰広, 小倉 礼
<b>VI. 全身疾患に関連した血管炎</b>		
1 ループス血管炎	能勢真人 松本俊治	能勢真人 松本俊治
2 リウマトイド血管炎	菅野祐幸 澤井高志	菅野祐幸 澤井高志
3 サルコイド血管炎	岩崎美津子 能勢真人	岩崎美津子 能勢真人
<b>VII. 病因が判明している血管炎</b>		
1 C型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン性血管炎	佐藤英俊	佐藤英俊, 小川弥生
2 梅毒性大動脈炎		池田栄二
3 薬剤関連ANCA関連血管炎		宮崎龍彦
4 腫瘍関連血管炎		川上民裕
<b>VIII. 血管炎類縁疾患 (OHCC分類に掲載されていない疾患)</b>		
1 ビュルガー病	由谷親夫	由谷親夫
2 炎症性腹部大動脈瘤	中野敏昭, 米満吉和, 居石克夫	鬼丸満穂
3 血栓性血小板減少性紫斑病	小川弥生, 石津明洋, 吉木 敬	小川弥生, 石津明洋, 吉木 敬
4 抗リン脂質抗体症候群	宮崎龍彦 能勢真人	宮崎龍彦 能勢真人
5 分節性動脈中膜融解	由谷親夫	由谷親夫
6 網維筋性異形成	由谷親夫	由谷親夫

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究年度終了報告書

## ANCA 関連血管炎の治療反応性を予測する病態診断法に関する研究

研究分担者 石津 明洋 北海道大学大学院保健科学研究院 教授

### 研究要旨

これまでに、治療前と治療開始後 1 週間で末梢血の 16 個の遺伝子の発現変化を解析することにより、顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の治療に対する反応性を治療開始後の早期に予測する病態診断法を開発した。本研究では、あらたな患者コホートにおいて、本法による治療反応性予測の精度を検証する。また、MPA 以外の ANCA 関連血管炎に対しても本法が有用かどうか検討する。

### A . 研究目的

治療前と治療開始後 1 週間で末梢血の 16 個の遺伝子の発現変化を解析することによる、MPA の治療反応性予測方法の精度を検証する。また、本法による治療反応性予測が MPA 以外の ANCA 関連血管炎に対しても有用かどうか検討する。

### B . 研究方法

難治性血管炎に関する調査研究班の患者コホート ( RemIT-JAV および RemIT-JAV-RPGN ) を用いる。

末梢血の以下の 16 個の遺伝子について、治療前と治療開始後 1 週間で発現変化を realtime RT-PCR 法で解析し、治療反応性を予測する。

< 解析対象とする 16 個の遺伝子 >

IRF7, IFIT1, IFIT5, OASL, CLC, GBP-1, PSMB9, HERC5, CCR1, CD36, MS4A4A, BIRC4BP, PLSR1, DEFA1/DEFA3, DEFA4, COL9A2

実際のアウトカムに参照し、治療反応性の予測精度を 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 ( EGPA ) 毎に検証する。

( 倫理面への配慮 )

末梢血は、各採取機関における倫理審査を経て、書面によるインフォームドコンセントが得られたものを用いる。

### C . 研究結果

RemIT-JAV および RemIT-JAV-RPGN のコホートのうち、治療前後の末梢血から良好な RNA を抽出できた 47 症例について、16 個の遺伝子の発現変化を解析し、治療反応性を予測した。治療反応性良好と予測した症例が 36 例、不良と予測した症例が 11 例であった。

### D . 考察

ANCA 関連血管炎に対する治療の効果が判明するのに、通常は 1 ヶ月程度を要する。この間に、治療反応性不良群を抽出できれば、嚴重な経過観察や付加的治療を行うことなどにより、予後を改善することが可能になると考えられる。

### E . 結論

実際のアウトカムが判明していない現時点では、結論を導くには至らない。今後、実際のアウトカムに参照し、本法による治療反応性の予測精度を検証する必要がある。

### F. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) Imamoto T, Nakazawa D, Shida H, Suzuki A, Otsuka N, Tomaru U, Ishizu A. Possible linkage between microscopic polyangiitis and thrombosis via neutrophil extracellular traps. Clin Exp Rheumatol 32(1): 149-150, 2014.
  - 2) Yamada Y, Tomaru U, Ishizu A, Kiuchi T,

- Kasahara M, Matsuno Y. Expression of thymoproteasome subunit  $\beta 5t$  in type AB thymoma. *J Clin Pathol* 67(3): 276-278, 2014.
- 3) Hamano R, Baba T, Sasaki S, Tomaru U, Ishizu A, Kawano M, Yamagishi M, Mukaida N. Ag and IL-2 immune complexes efficiently expand Ag-specific Treg cells that migrate in response to chemokines and reduce localized immune responses. *Eur J Immunol* 44(4): 1005-1015, 2014.
  - 4) Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, Ishizu A. Enhanced formation and disordered regulation of NETs in MPO-ANCA-associated microscopic polyangiitis. *J Am Soc Nephrol* 25(6): 990-997, 2014.
  - 5) Yoshida T, Konno S, Tsujino I, Sato T, Ohira H, Chen F, Date H, Ishizu A, Haga H, Tanino M, Nishimura M. Severe pulmonary hypertension in adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: The effect of sildenafil as a bridge to lung transplantation. *Internal Med* 53(17): 1985-1990, 2014.
  - 6) Sugawara H, Matsumoto T, Hotta H, Yoshida D, Kato N, Ohhata J, Ishii K, Yuda S, Murakami T, Shibata S, Ishizu A, Ooiwa H, Fujise Y, Nakata T. Aortic valve aneurysm responsible for acute congestive heart failure and histological findings: A case report. *J Cardiol Cases* 10: 100-103, 2014.
  - 7) Matsui Y, Tomaru U, Miyoshi A, Ito T, Fukaya S, Miyoshi H, Atsumi T, Ishizu A. Overexpression of TNF- $\alpha$  converting enzyme promotes adipose tissue inflammation and fibrosis induced by high fat diet. *Exp Mol Pathol* 97(3): 354-358, 2014.
  - 8) Iinuma C, Waki M, Kawakami A, Yamaguchi M, Tomaru U, Sasaki N, Masuda S, Matsui Y, Iwasaki S, Baba T, Kasahara M, Yoshiki T, Paletta D, Herrmann T, Ishizu A. Establishment of vascular endothelial cell-reactive type II NKT cell clone from rat model of autoimmune vasculitis. *Int Immunol* (in press)
  - 9) Ishihara S, Yasuda M, Ishizu A, Ishikawa M, Shirato H, Haga H. Activating transcription factor 5 enhances radioresistance and malignancy in cancer cell. *Oncotarget* (in press)
  - 10) Tomaru U, Tsuji T, Kiuchi S, Ishizu A, Suzuki A, Otsuka N, Ito T, Ikeda H, Fukasawa Y, Kasahara M. Decreased expression of a thymus-specific proteasome subunit  $\beta 5t$  in Down syndrome patients. *Histopathology* (in press)
  - 11) 中沢大悟, 西尾妙織, 外丸詩野, 渥美達也, 石津明洋. 血管炎の発症機序とNETs. *日本腎臓学会誌* 56(2): 117-123, 2014.
  - 12) 山村昌弘, 佐田憲映, 針谷正祥, 藤井隆夫, 石津明洋, 有村義宏, 榎野博史. 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の病態と治療の最前線. *日本内科学会雑誌* 103(9): 2012-2129, 2014.
  - 13) 石津明洋. 好中球細胞外トラップの異常とMPO-ANCA関連血管炎. *日本小児腎臓病学会雑誌* 27(2): 81-85, 2014.

- 14) 石津明洋 . 血管炎の新たなバイオマーカー . Modern Physician 34(9): 1075-1079, 2014 .
2. 学会発表
- 1) Daigo Nakazawa, Haruki Shida, Utano Tomaru, Masaharu Yoshida, Saori Nishio, Tatsuya Atsumi, Akihiro Ishizu. NETs-ANCA vicious cycle in MPO-ANCA-associated vasculitis. International Concurrent Workshop Vasculitis, immunity, and inflammation. Tokyo, 2014.
- 2) 石津明洋 . ANCA による血管傷害機序 . 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム「ANCA 関連血管炎のアップデート」, 東京, 2014 .
- 3) 木内静香, 外丸詩野, 紺野沙織, 石津明洋, 宮島祥太, 平川彩香, 笠原正典 . 胸腺におけるプロテアソームキモトリプシン様活性サブユニットの発現と T 細胞選択 . 第 103 回日本病理学会総会, 広島, 2014 .
- 4) 伊藤智樹, 外丸詩野, 大村 優, 石津明洋, 笠原正典 . プロテアソーム機能異常と脳機能の低下 . 第 103 回日本病理学会総会, 広島, 2014 .
- 5) 竹中淳規, 大塚紀幸, 藤田裕美, 中馬誠, 外丸詩野, 石津明洋, 笠原正典 . 高齢男性でみられた EBV 陽性肝脾  $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫の一例 . 第 103 回日本病理学会総会, 広島, 2014 .
- 6) 石津明洋 . 好中球細胞外トラップの異常と MPO-ANCA 関連血管炎 . 第 49 回日本小児腎臓病学会学術集会教育講演, 秋田, 2014.
- 7) 石津明洋 . 血管炎症候群の分類と臨床病理 . 第 24 回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会ランチョンセミナー, 札幌, 2014.
- 8) 石津明洋 . 好中球細胞外トラップの異常と MPO-ANCA 関連血管炎 . 系統的血管炎疾患モデル研究会特別講演, 東京, 2014.
- 9) 石津明洋, 飯沼千景, 脇 雅, 山口まどか, 川上 愛, 西岡佑介, 佐々木直美, 外丸詩野, 竹内そら, 木村聡子, 川上民裕, 吉木 敬 . env-pX ラットに認める血管炎とその発症機序 . 系統的血管炎疾患モデル研究会, 東京, 2014.
- 10) 中沢大悟, 楠 由宏, 志田玄貴, 西尾妙織, 外丸詩野, 渥美達也, 石津明洋 . 抗好中球細胞質抗体 ( ANCA ) - 好中球細胞外トラップ ( NETs ) の悪循環 . 第 19 回血管病理研究会シンポジウム「ANCA 関連血管炎と好中球細胞外トラップ ( neutrophil extracellular traps: NETs ) を正しく理解する」, 東京, 2014.
- 11) 川上民裕, 竹内そら, 相馬良直, 川上愛, 外丸詩野, 石津明洋 . リウマトイド血管炎を発症した患者とモデルラットでは血中抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体が上昇している . 第 19 回血管病理研究会, 東京, 2014.
- 12) 岩崎沙里, 高瀬崇宏, 竿尾光祐, 鈴木昭, 石津明洋 . リウマチ性多発筋痛症や多発性筋炎との鑑別を要した壊死性血管炎の 1 例 . 第 19 回血管病理研究会, 東京, 2014.
- 13) 石津明洋 . MPO-ANCA 関連血管炎の病態生理 up-to-date. 第 5 回東海血管炎研究会特別講演, 名古屋, 2014.

- 14) 石津明洋, 外丸詩野, 中沢大悟, 志田玄貴, 楠 由宏, 西尾妙織, 渥美達也, 吉田雅治. MPO-ANCA 関連血管炎における NETs-ANCA 悪循環. 第 20 回 MPO 研究会, 熱海, 2014.
- 15) 石津明洋. 好中球細胞外トラップ (NETs) の異常と MPO-ANCA 関連血管炎. 第 34 回東部腎カンファレンス特別講演, 静岡, 2014.
- 16) Shizuka Kiuchi, Utano Tomaru, Saori Konno, Syota Miyajima, Akihiro Ishizu, Masanori Kasahara. Aberrant expression of proteasomal  $\beta 5$  subunit affects T cell repertoires in the thymus. 第 43 回日本免疫学会総会・学術集会, 京都, 2014.

#### **G . 知的財産権の出願・登録状況**

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

## 血管炎の基礎・病理学的研究、血管炎に関する横断協力

(臨床病理分科会、横断協力分科会 併任)

研究分担者氏名 川上 民裕 聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授

### 研究要旨

#### 臨床病理分科会

難治性血管炎の疫学調査、治療指針、病因・病態究明の中で、特に、病因・病態究明として、血管炎症候群の治療前後における血中Nets、抗リン脂質抗体、抗モエシン抗体などを測定し、臨床症状との関連を検討する。さらに、リウマトイド血管炎患者の血中抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体(抗PSPT抗体)を測定し、臨床との関連を検討する。

血管炎症候群の治療前後における血中Nets、抗PSPT抗体、抗モエシン抗体などと臨床症状との関連では、測定を終了し、現在、臨床データとの統計的解析中。

リウマトイド血管炎患者における血中抗PSPT抗体の検討では、リウマトイド血管炎の発症メカニズムとの関連性が想定された。

#### 横断協力分科会

血管炎診療に携わる多領域の医師により、難病疾患である血管炎に対してわが国のエキスパートの総力を結集した多角的な取り組みをめざす。診療に携わる膠原病内科医、腎臓内科医、循環器内科医、呼吸器内科医、皮膚科医、耳鼻科医、眼科医、血管外科医、病理医などの多領域の医師により、関連する学会や厚生労働省研究班との緊密な連携をとる体制作りがすすんでいる。

### A. 研究目的

#### 臨床病理分科会

これまで厚生労働省特定疾患調査研究班は、難治性血管炎の疫学調査、治療指針、病因・病態究明において多大な成果を残した。この中で、病因・病態究明として、血管炎症候群の治療前後における血中Nets、抗リン脂質抗体、抗モエシン抗体などを測定し、臨床症状との関連を検討する。さらに、リウマトイド血管炎患者の血中抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体(抗PSPT抗体)を測定し、臨床との関連を検討する。

#### 横断協力分科会

血管炎診療に携わる多領域の医師により、難病疾患である血管炎に対してわが国のエキスパートの総力を結集した多角的な取り組みをめざす。

### B. 研究方法

#### 臨床病理分科会

**血管炎症候群の治療前後における血中Nets、抗PSPT抗体、抗モエシン抗体などと臨床症状との関連**

対象疾患として、聖マリアンナ医科大学皮膚科で治療を施行している血管炎患者(皮膚動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽

腫症、IgA血管炎、クリオグロブリン血症性血管炎など)。対象治療は、シクロフォスファミドパルス、ステロイドパルス、リツキシマブ(顕微鏡的多発血管炎)免疫グロブリン大量静注療法(好酸球性多発血管炎性肉芽腫症)。臨床所見は、疾患活動性指標(B-VAS)末梢神経症状(VAS)、皮膚症状、膝・足関節炎など。血液検査は、Nets、抗リン脂質抗体(特に血中抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体;抗PSPT抗体)、抗モエシン抗体、血清サイトカインIL1-IL8、IL10、IL12-13、IL17、eotaxin、G-CSF、GM-CSF、IFN、IP-10、MCP-1、TNFなどを測定している。

### **リウマトイド血管炎患者における血中抗PSPT抗体の検討**

対象疾患として、リウマトイド血管炎患者16症例(皮膚生検にて壊死性血管炎像を確認、全身検索において悪性腫瘍や他の膠原病はない、ELISA法によるMPO-ANCAとPR3-ANCAは陰性、クリオグロブリン陰性)を使用した。対照として、皮膚血管炎を持たない関節リウマチ患者6症例、正常人16人。血中抗PSPT抗体測定は、ELISA法。

### **横断協力分科会**

血管炎診療に関連する学会(日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本呼吸器学会、日本皮膚科学会)、厚労省進行性腎障害研究班など他の研究班と連携し、統一された診療ガイドライン作成に寄与する。

(倫理面への配慮)

本試験においてプロトコールを作成し、院内倫理委員会に申請し、承認を得た。本試験では、患者のプライバシー保護のため、患者の全てのデータは症例登録番号、イニシャル、カルテ番号、生年月日で識別、同定、照会される。また、試験成績の公表などに関しても、患者のプライバシー保護に十分配慮する。データの二次利用は行わない。被験者のデータ等を病院外に出す場合は、個人情報管理者を置く。

## **C. 研究結果**

### **臨床病理分科会**

### **血管炎症候群の治療前後における血中Nets、抗PSPT抗体、抗モエシン抗体などと臨床症状との関連**

血管炎症候群の治療前後における血中Nets、抗PSPT抗体、抗モエシン抗体の測定を終了し、現在、臨床データとの統計的解析中。

### **リウマトイド血管炎患者における血中抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体の検討**

リウマトイド血管炎患者16症例は、性別 男性1例;女性15例、平均年齢 62.1±10.1歳、皮膚症状紫斑 16/16例(100.0%)、皮膚潰瘍 11/16例(68.8%)、合併症多発性単神経炎 16/16例(100.0%)、発症時の治療MTX7/16例(43.8%)、抗TNF $\alpha$ 抗体製剤1/16例(6.3%)、抗PSPT抗体IgGとIgM値は、共にリウマトイド血管炎患者が有意差をもって皮膚血管炎を持たない関節リウマチ患者、正常人より高値であった。抗PSPT抗体が、リウマトイド血管炎の発症メカニズムに何らかの関連があることが想定された。

### **横断協力分科会**

血管炎診療に携わる膠原病内科医、腎臓内科医、循環器内科医、呼吸器内科医、皮膚科医、耳鼻科医、眼科医、血管外科医、病理医などの多領域の医師により、関連する学会や厚労省研究班との緊密な連携をとる体制作りがすすんでいる。

## **D. 健康危険情報**

なし

## **E. 研究発表**

### **1. 論文発表**

Kawakami T, Takeuchi S, Kimura S, Soma Y.

Proposal of quality indicators for cutaneous vasculitis. J Dermatology 2014 Aug;41(8):755-6.

Kawakami T, Okano T, Soma Y. Rituximab therapy for digital gangrene with microscopic polyangiitis refractory to corticosteroids and cyclophosphamide. J Dermatol. 2014; 41(2):191-2.

Kawakami T, Yamaguchi N, Soma Y, Yokoyama K, Shirai S, Kimura K. Immunoglobulin G4-related disease associated with cutaneous vasculitis. Acta Derm Venereol. 2014; 94 (3): 327-328

## 2. 学会発表

Kawakami T, Takeuchi S, Soma Y, Kawakami A, Tomaru U, Ishizu A. High titer of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients and model rats with rheumatoid vasculitis. The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (JSID) Osaka, JAPAN, 12-14th Dec 2014

川上民裕 血管炎と抗LAMP-2抗体、抗リン脂質抗体を結ぶ点と線 ランチョンセミナー20 : ANCA関連血管炎 診断・治療の最新知見 第58回日本リウマチ学会 総会・学術集会 東京 2014年4月25日 アレルギー Vol 63 No3・4 PP281, 398

川上民裕 血管炎 + 論文作成のコツ 「若手医師のためのエキスパートセミナー」第30回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 横浜 2014年4月26日

川上民裕 「皮膚血管炎と血栓の関係：臨床と研究から」 教育講演28セッションタイトル：「教育講演28「皮膚血管炎に伴う血栓」 国立京都国

際会館 座長も兼任 2014年5月31日 第113回日本皮膚科学会総会 日本皮膚科学会雑誌124巻4号 Page634-635 2014

川上民裕、浅井純、浅野善英、石井貴之、岩田洋平、小寺雅也、藤本学： 「皮膚科医が行うべき膠原病・血管炎の対処法とは？ 教育講演34「創傷・熱傷・褥瘡」セッション名： 教育講演34「創傷・熱傷・褥瘡」セッションタイトル：「皮膚科医が行うべき難治性皮膚潰瘍の対処法とは？-創傷・熱傷ガイドラインの改訂版の変更点についても言及-」 2014年6月1日 国立京都国際会館 第113回日本皮膚科学会総会 日本皮膚科学会雑誌124巻4号 Page647 2014

川上民裕：壊疽性膿皮症 第26回中之島リウマチセミナー 大阪 大阪国際会議場 2014年12月21日

川上民裕 ANCA関連血管炎の皮膚病変 シンポジウム11 「血管炎症候群 International Chapel Hill Consensus Conference 2012をうけて」 2014年5月10日 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会 "JSA2014/ Secretariat of the 26th Spring Meeting of Japanese Society of Allergology" 京都

木村聡子、岡野達郎、奥平あずさ、竹内そら、相馬良直、川上民裕：聖マリアンナ医科大学皮膚科で経験した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症22症例の集積 ミニシンポジウム15 間質性肺炎関連疾患 2014年5月10日 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会 アレルギー Vol 63 No3・4 P524 2014年5月10日 京都

岡野達郎、川上民裕、奥平あずさ、竹内そら、木村聡子、相馬良直：リツキシマブが奏功した足趾壊疽を伴った顕微鏡的多発血管炎の一例

2014年1月24日 第37回 皮膚脈管・膠原病研究会 東京

木村聡子、奥平あずさ、岡野達郎、竹内そら、相馬良直、川上民裕：聖マリアンナ医科大学皮膚科で経験した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss症候群）22症例の集積 2014年1月24日 第37回皮膚脈管・膠原病研究会 東京

齊藤典充、高須博、川上民裕：妊娠および出産を経験した皮膚型結節性多発動脈炎（皮膚動脈炎）の一例 2014年1月24日 第37回皮膚脈管・膠原病研究会 東京

川上民裕：聖マリアンナ医科大学皮膚科で経験した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss症候群）22症例の集積 第58回 日本リウマチ学会 総会・学術集会 東京 2014年4月25日

花田昌也、小坂橋賢一郎、櫻田勉、白井小百合、柴垣有吾、川上民裕、木村健二郎 ヘノッホ＝シェーンライン紫斑病（HSP）による肺胞出血を来した維持透析患者の一例 第59回日本透析医学会学術集会・総会 2014年6月13日

下坂玲郁子、松岡摩耶、岡野達郎、北澤智子、松浦哲彦、武藤真悠子、中川恵子、齋藤千尋、木村聡子、川上民裕、相馬良直：緊満性水疱が多発した好酸球性多発血管炎性肉芽腫の1例 日本皮膚科学会第855回東京地方会（合同臨床地方会）2014年7月12日 東京 都市センターホテル

川上民裕、竹内そら、相馬良直、川上愛、外丸詩野、石津明洋：リウマトイド血管炎を発症した患

者とモデルラットでは血中抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体が上昇している 第19回日本血管病理研究会 2014年10月4日 東京 両国 KFC（国際ファッションセンター）ビル

大塚陽子、木村聡子、川上民裕、相馬良直 皮膚動脈炎から指趾の壊疽が生じ、結節性多発動脈炎とみなした1例 第19回日本血管病理研究会 2014年10月4日 東京 両国 KFC（国際ファッションセンター）ビル

下坂玲郁子、松岡摩耶、大石佳奈、黒田瑛里、奥平あずさ、岡野達郎、北澤智子、松浦哲彦、武藤真悠子、中川恵子、齋藤千尋、木村聡子、川上民裕、相馬良直、蒲原毅：緊満性水疱が多発した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の1例 第19回日本血管病理研究会 2014年10月4日 東京 両国 KFC（国際ファッションセンター）ビル

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

現在のところなし。

## 慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス感染に伴う血管炎病変の研究

研究分担者 菅野 祐幸 信州大学学術研究院医学系教授

**研究要旨** Epstein-Barr ウイルス (EBV) 再活性化に引き続く慢性活動性 EBV 感染 (CAEBV) を来した後、血管炎病変に伴う腸間膜動脈の内腔狭窄に由来すると判断される腸管虚血、穿孔、敗血症を呈した剖検例について、その血管病変での EBV 感染リンパ球の有無を検討した。症例は 82 歳の女性。腸管穿孔部近傍の腸管壁内や腸間膜内の動脈において、弾性板の破壊を伴う血管炎病変を確認し、EBV のコードする小 RNA である EBERs を発現するリンパ球浸潤を認めた。EBER 陽性リンパ球の一部は、二重染色により CD8 陽性 T 細胞であった。

### A . 研究目的

原因不明の難治性血管炎の予後改善には、既知の疾患についての全国的な調査・研究に加えて、原因の明らかな全身性疾患に合併する血管炎病変の疾患概念を確立して、その原因から血管炎発症に至る病態の解明を図り、得られた知見を原因不明の難治性血管炎の病態解析に外挿するアプローチも重要である。

研究分担者は、こうした背景要因として慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス (EBV) 感染 (CAEBV) に注目してきた。今回、EBV 再活性化に引き続く CAEBV を来した後、血管炎病変に伴う腸間膜動脈の内腔狭窄に由来すると判断される腸管虚血、穿孔、敗血症を呈した剖検例について、その血管病変での EBV 感染リンパ球の有無について検討した。

### B . 研究方法

剖検例のパラフィン包埋組織切片について、免疫組織化学・インサイツハイブリダイゼーションを施行し、EBV 感染リンパ球のサブセットの同定を試みた。

(倫理面への配慮)

剖検の同意書において、研究目的の使用に関わる包括同意を取り付けている。

### C . 研究結果

症例は 82 歳の女性。腸管穿孔部近傍の腸管壁内や腸間膜内の動脈において、弾性板の破壊を伴う血管炎病変を確認し、EBV のコードする小 RNA である EBERs を発現するリンパ球浸潤を認めた。EBERs 陽性リンパ球の一部は、二重染色により CD8 陽性 T 細胞であった。

CD8 陽性 T 細胞に EBV 感染が示され、CAEBV の病態を確認するとともに、こうしたリンパ球浸潤を伴う血管炎であることが明らかとなった。CAEBV に合併する血管炎病変としては従来報告のみられない部位であり、この血管炎病変の概念の裾野を広げる症例である。

### D . 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表

一萬田正二郎, 菅野祐幸, 石亀廣樹: EB ウイルス再活性化から血管傷害による腸管虚血ならびに血球貪食症候群をきたしたと考えられる 1 剖検例,  
第 60 回日本病理学会秋期特別総会,  
2014.11.20-21, 浦添 (沖縄県)

### E . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：該当せず
2. 実用新案登録：該当せず
3. その他：該当せず

## ANCA 関連血管炎における対応抗原による臨床病型、予後の比較検討

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

### 研究要旨

診療ガイドラインの作成にむけて我が国における ANCA 関連血管炎疾患(microscopic polyangiitis(MPA), Granulomatosis with polyangiitis(GPA)) の対応抗原 myeloperoxidase (MPO)、proteinase-3(PR3)と障害臓器、治療反応性について文献検索を試みた。

### A.研究目的

Proteinase 3(PR3) 陽性 microscopic poly-angiitis (MPA) および Granulomatosis with polyangiitis (GPA) と myelo-peroxidase(MPO) 陽性 MPA あるいは GPA との間に障害臓器、障害程度、治療反応性に差があるかを比較検討する。

### B.研究方法

我が国において診断された MPO 陽性 MPA と PR3 陽性 MPA、ならびに MPO 陽性 GPA と PR3 陽性 GPA における臨床像、侵襲臓器の差異について言及された文献についてレビューを試みた。

### C.研究結果および考察

これまでに数編の文献について検索し得た。その結果、欧米に比して我が国では MPO 陽性 GPA の頻度が高い。MPO 陽性 GPA は PR3 陽性 GPA に比較して、鼻、副鼻腔病変が少ないのに対し間質性肺病変が

多いなど、GPA としては非定型的病型を示すことが多い。一方、MPO 陽性 GPA は PR3 陽性 GPA よりも女性に多く、より高齢で、中耳炎や神経症状を呈しやすい。さらに、腎機能障害は軽度で予後良好であるとの記載がみられた。

今後、文献検索の範囲を広げ MPA における MPO、PR3 陽性間での臨床病型、侵襲臓器の差異についても検討し、ANCA 関連疾患における対応抗原に共通する病像・病型について検討を行う。

### D.研究発表

#### 1.論文発表

1. 高橋 啓:新しい血管炎分類 Chapel Hill Consensus Conference 2012. Visual Dermatology 13(7):758-761, 2014
2. 横内幸、大原関利章、勝碕讓児、榎本泰典、高橋 啓: 川崎病冠動脈病変の病理 日本臨牀 72(9):1518-1521, 2014

3. Sato K, Saji T, Kaneko T, Takahashi K, Sugi K: Unexpected pulmonary hypertensive crisis after surgery for ocular malignant melanoma Life sciences 118: 420-423. 2014

4. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y.: Update on etio and immunopathogenesis of Kawasaki disease. Curr Opin Rheumatol. 26: 31-36, 2014

5. Oharaseki T, Yokouchi Y, Yamada H, Mamada H, Muto S, Sadamoto K, Miura N, Ohno N, Saji T, Naoe S, Takahashi K: The role of TNF- $\alpha$  in a murine model of Kawasaki disease arteritis induced with a Candida albicans cell wall polysaccharide. Mod Rheumatol. 24(1):120-128 2014

## 2. 学会発表

1. 高橋啓、大原関利章、横内幸、榎本泰典、勝碕譲児、林紀乃、朝倉久美子、斎藤一之、高田綾: 冠状動脈瘤形成成人剖検例の病理組織学的検討. 第 34 回日本川崎病学会, 東京. 2014. 11

2. 横内幸、大原関利章、榎本泰典、勝碕譲児、高橋啓: 急性期川崎病の心筋および冠状動脈における組織球系細胞の免疫組織学的検討. 第 34 回日本川崎病学会, 東京. 2014. 11

3. 大原関利章、横内幸、榎本泰典、勝碕譲児、山田仁美、三浦典子、大野尚仁: カンジダ菌体抽出物の経口投与による川崎病

類似血管炎誘発実験. 第 34 回日本川崎病学会, 東京. 2014. 11

4. 高橋啓、大原関利章、横内幸、榎本泰典、勝碕譲児、林紀乃、朝倉久美子、斎藤一之、高田綾: 成人期川崎病既往ならびに冠状動脈瘤形成剖検例の病理組織学的検討 第 103 回日本病理学会総会, 広島, 2014. 4

5. 横内幸、大原関利章、勝碕譲児、榎本泰典、伊原文恵、今中恭子、高橋啓: 川崎病の心臓および冠状動脈におけるテネイシンCの発現, 第 103 回日本病理学会総会, 広島, 2014. 4

6. 大原関利章, 横内幸, 勝碕譲児, 榎本泰典, 伊原文恵, 飯島雷輔, 原英彦, 高橋啓: 冠状動脈多岐スパズムが疑われた一剖検例 第 103 回日本病理学会総会, 広島, 2014. 4

7. 高橋 啓: 系統的血管炎症候群としての川崎病 ~ 病理からみた動脈破綻機構と治療戦略 ~ 第 10 回信州川崎病フォーラム, 松本, 2014.4

## E. 知的財産権の出願・登録状況

2. 特許登録

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

**日本人集団における ANCA 関連血管炎の  
HLA-DRB1、DPB1 遺伝子に関する研究**

研究分担者 土屋 尚之 筑波大学大医学医療系 教授

**研究要旨**

ANCA 関連血管炎(AAV)の疫学には集団差が存在し、ヨーロッパ系集団では多発血管炎性肉芽腫症(GPA)および proteinase 3(PR3)-ANCA 陽性血管炎が多いのに対し、日本人集団では顕微鏡的多発血管炎(MPA)および myeloperoxidase (MPO)-ANCA 陽性血管炎が大部分を占める。かかる集団差には両集団の遺伝学的背景の違いが関与する可能性が考えられるが、これを明らかにするためには、日本人集団における各サブセットの遺伝学的特徴をヨーロッパ系集団と比較することが必要である。

われわれはこれまで、本研究班を中心とする多施設共同研究により、日本人 MPA、MPO-ANCA 陽性 AAV と、東アジア集団において高頻度であるがヨーロッパ系集団には稀である *HLA-DRB1\*09:01-DQB1\*03:03* ハプロタイプの関連を報告してきた。ヨーロッパ系集団におけるゲノムワイド関連研究および候補遺伝子解析では、MPA および MPO-ANCA 陽性群において *HLA-DQ* 近傍の SNP が、GPA および PR3-ANCA 陽性群において *HLA-DP* 領域の SNP が最も強い関連を示し、GPA ではヨーロッパ系集団において頻度の高い *DPB1\*04:01* が感受性アリルと報告されている。

本年度の研究では、さらにサンプルサイズを増やし、日本人 AAV356 例について、*DRB1* の関連を検討するとともに、*DPB1* の解析を完了した。MPA、MPO-ANCA 陽性群において、*DRB1\*09:01* と疾患感受性の関連、*DRB1\*13:02* と疾患抵抗性との関連が確認された。一方、PR3-ANCA 陽性群においては、ヨーロッパ系集団同様、*DPB1\*04:01* が疾患感受性に関連する傾向が認められた。一方、*DPB1\*04:01* は *DRB1\*13:02* と連鎖不平衡にあり、MPO-ANCA 陽性群では抵抗性との関連が認められた。

また、日本人では GPA のほぼ半数が MPO-ANCA 陽性であったが、PR3-ANCA 単独陽性 GPA では *DPB1\*04:01* と疾患感受性との関連が認められたのに対し、MPO-ANCA 単独陽性 GPA ではこの関連は認められず、*DRB1\*09:01* の増加傾向が認められた。

以上の結果、*HLA-class II* の集団差が発症率の集団差の一因となっている可能性が支持されたとともに、*HLA* は臨床分類よりも ANCA 特異性とより強く関連することが示唆された。

## A . 研究目的

抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody [ANCA]) 関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis, AAV) は、臨床症状により顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis [MPA])、多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis [GPA])、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis [EGPA]) に、ANCA の抗原特異性により myeloperoxidase (MPO) -ANCA 陽性群、proteinase 3 (PR3)-ANCA 陽性群に分類される。これらの疫学には明確な集団差が存在し、北部ヨーロッパ集団では GPA、PR3-ANCA 陽性 AAV が大部分を占めるのに対し、日本では MPA、MPO-ANCA 陽性 AAV が大部分を占める (Fujimoto et al., Rheumatology 2011)。かかる集団差に関連する遺伝因子、環境因子は同定されていない。

われわれはこれまで、多施設共同研究により、日本人集団における MPA、MPO-ANCA 陽性 AAV が、東アジア集団にほぼ特異的に存在する *HLA-DRB1\*09:01-DQB1\*03:03* ハプロタイプに有意に関連することを、少数検体における解析により報告してきた (Tsuchiya et al., J Rheumatol 2003, Tsuchiya et al., Genes Immun 2006, Tsuchiya, Clin Exp Nephrol 2013)。

一方、ヨーロッパにおけるゲノムワイド関連研究 (genome-wide association study [GWAS]) では、GPA および PR3-ANCA 陽

性 AAV においては *HLA-DP* 領域、MPA および MPO-ANCA 陽性 AAV においては *HLA-DQ* 領域に最も強い関連が報告された (Lyons et al., N Engl J Med 2012)。*HLA-DR* と *DQ* には強い連鎖不平衡が存在するため、後者においては *DR-DQ* 領域に強い遺伝因子が存在すると解釈される。北米における GWAS においても、GPA との最も強い関連は *HLA-DP* 領域に観察され、imputation の結果、*HLA-DPBI\*04* アリルが強く関連すると報告されている (Xie et al., Arthritis Rheum 2013)。

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

昨年度までの本研究班において、日本人 AAV 271 例 (うち MPA 182 例、GPA 53 例、MPO-ANCA 陽性 231 例、PR3-ANCA 陽性 35 例) の *HLA-DRB1* の解析と、MPA 90 例、GPA 50 例についての *HLA-DPBI* の解析結果を報告した。本年度は、さらにサンプルサイズが増加し、AAV 356 例について、*DRB1* の関連を確認するとともに、*DPBI* についても全例の遺伝子型を決定し、日本人 AAV における各サブセットの関連を検討するとともに、ヨーロッパ系集団にとの比較を行っ

た。

## B . 研究方法

本年度新規に収集された試料を含め、「厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班」(平成 11～13 年度、橋本班)、「厚生労働省抗好中球細胞質抗体関連血管炎患者の genomic DNA 収集に関する研究班」(JMAAV [尾崎班]、RemIT-JAV[榎野班]登録者対象)(平成 21 年度、針谷班)、「厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班(松尾班)」(RemIT-JAV-RPGN)、国立病院機構相模原病院および東京医科歯科大学関連病院グループにて試料提供を受けた AAV 356 例と、日本人健常対照群 596 例を対象とした。AAV の内訳は、European Medicines Agency (EMA)アルゴリズムに基づく分類では、MPA 220 例、GPA 69 例、EGPA 35 例、分類不能血管炎 32 例、抗体特異性別では、MPO-ANCA 陽性 300 例、PR3-ANCA 陽性 41 例であった。

HLA-DRB1 および DPB1 遺伝子型を xMAP 技術に基づく PCR-SSOP 法(WAK-Flow)により決定し、関連研究を施行した。

(倫理面への配慮)

平成 11～13 年度「難治性血管炎に関する調査研究班」において多施設共同研究により提供を受け、連結不可能匿名化された形で保管されていた試料については、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成 13 年 3 月 29 日文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)に則り、「遺

伝子研究の同意を得た既収集匿名検体(A 群試料)」として使用する研究計画を筑波大学医学医療系ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会に諮り、承認を受けた。

また、「抗好中球細胞質抗体関連血管炎患者の genomic DNA 収集に関する研究班」「進行性腎障害に関する調査研究班」国立病院機構相模原病院および東京医科歯科大学関連病院グループにおいて提供を受けた試料および健常対照群については、それぞれ、筑波大学医学医療系ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会および各施設の倫理審査委員会に諮り、承認を受けた研究計画に則り、インフォームドコンセントに基づき、連結可能匿名化された試料を用いて施行された。

以上により、本研究には倫理面の問題がないと判断した。

## C . 研究結果

### 1. HLA-DRB1 の解析

アレル頻度の比較において、MPA ( $P=3.0 \times 10^{-4}$ 、オッズ比 [OR] 1.67)、MPO-ANCA 陽性 AAV ( $P=2.2 \times 10^{-5}$ 、OR 1.72) における HLA-DRB1\*09:01 の有意な増加が確認され、これらは多重比較の補正後も有意であった。また、DRB1\*13:02 と疾患抵抗性との関連が、MPA ( $P=0.003$ 、OR=0.49)、MPO-ANCA 陽性 AAV ( $P=1.0 \times 10^{-4}$ 、OR=0.43)のいずれにおいても確認された。DRB1\*09:01 の増加による抵抗性アレルの

過大評価の可能性を relative predispositional effects (RPE) 法により補正したのちも *DRB1\*13:02* の抵抗性は検出され、MPO-ANCA 陽性 AAV では多重比較の補正後も有意であった。

一方、GPA、PR3-ANCA 陽性 AAV では *DRB1\*09:01* の関連は検出されず、GPA では *DRB1\*08:02* (P=0.03, OR=2.45)、PR3-ANCA 陽性 AAV では *DRB1\*11:01* (P=0.022, OR=3.62)に増加傾向が認められたものの、多重比較の補正後は有意性が認められなかった。

## 2. HLA-DPBI の解析

MPA において *DPBI\*05:01*(P=0.0063, OR=0.72)、*DPBI\*04:01* (P=0.039, OR=0.56)と疾患抵抗性との関連傾向が認められたが、多重比較の補正後は有意性は消失した。一方、MPO-ANCA 陽性 AAV においては、*DPBI\*04:01* が疾患抵抗性に関連し (P=0.0023, OR=0.46)、多重比較の補正後も有意であった。しかし、*DPBI\*04:01* は *DRB1\*13:02* との連鎖不平衡にあり、ロジスティック回帰分析により、これらのアレルの疾患抵抗性は *DRB1\*13:02* が第一義的であり、*DPBI\*04:01* は連鎖不平衡による二次的な関連であることが明らかになった。

一方、PR3-ANCA 陽性 AAV においては、ヨーロッパ系集団におけるリスクアレルである *DPBI\*04:01* が、日本人集団においても明らかな関連傾向を示した (P=0.021, OR=2.30)。しかし、サンプルサイズが小さ

く多重比較の補正後は有意性が消失した。この関連は、GPA では観察されなかった。

## 3. PR3-ANCA 陽性 GPA と MPO-ANCA 陽性 GPA の比較

Sada らにより報告されたように (Sada et al., Arthritis Res Ther 2014)、日本人集団においては、ヨーロッパ系集団と異なり、EMEA アルゴリズム上 GPA と分類されるうち、約半数が MPO-ANCA 陽性であった。そこで、PR3-ANCA 単独陽性 GPA 群と MPO-ANCA 単独陽性 GPA 群の *HLA-DRB1*, *DPBI* の比較を試みた。

PR3-ANCA 単独陽性 GPA では、*DPBI\*04:01* の増加が認められたのに対し、MPO-ANCA 陽性 GPA ではむしろ減少していた。一方、MPO-ANCA 陽性 GPA では *DRB1\*09:01* の増加が認められたのに対し、PR3-ANCA 陽性 GPA では認められなかった。

以上の結果から、HLA-class II は、EMEA アルゴリズムによる分類よりも、ANCA 特異性により強く関連することが示唆された。

## 4. 考察

本研究の結果、MPO-ANCA 陽性 AAV、MPA の疾患感受性と *DRB1\*09:01*、抵抗性と *DRB1\*13:02* との関連が確認された。*DRB1\*09:01* は *DQB1\*03:03* と強い連鎖不平衡にあること、ヨーロッパにおける GWAS においても MPO-ANCA 陽性 AAV と *DQB1* 近傍の SNP との関連が見出されていること (Lyons et al., N Engl J Med 2012) から、両集団

に共通の遺伝因子が *DR-DQ* 領域に存在する可能性が示唆される。

また、*DRB1\*13* については、ドイツにおいて、GPA 抵抗性との関連の報告がみられており(Hagen et al., *Kidney Int* 1995)、これも両集団に共通の抵抗性因子が存在する可能性を示唆する。

また、*DPB1\*04:01* についても、ヨーロッパ系集団・日本人集団に共通の PR3-ANCA 陽性 AAV の感受性遺伝子である可能性が示された。

*DRB1\*09:01* ハプロタイプ頻度は東アジア集団において顕著に高い一方、ヨーロッパ系集団には稀である。また、*DPB1\*04:01* はヨーロッパ系集団においてはきわめて高頻度であるが、アジア集団における頻度は高くない (<http://www.allelefrequencies.net/>)。このような各集団の遺伝的背景の違いが、AAV の疫学的集団差の一因となっている可能性が支持された。

(共同研究者)

川崎綾、長谷部成美、日高操希(筑波大学医学医療系分子遺伝疫学)、小林茂人(順天堂大学附属順天堂越谷病院内科)、橋本博史(順天堂大学医学部)、山田秀裕、尾崎承一(聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科)、松尾清一(名古屋大学腎臓内科)、宮坂信之(東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科)、針谷正祥(東京医科歯科大学薬害監視学)、古川宏、當間重人(国立病院機構相模原病院臨床研究センタ

ー)、住田孝之(筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー))、佐田憲映、槇野博史(岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学)、有村義宏(杏林大学第一内科)

#### D. 健康危険情報

該当なし

#### E. 研究発表

##### 3. 論文発表

1. Gazal S, Sacre K, Allanore Y, Teruel M, Goodall AH (The CARDIOGENICS consortium), Tohma S, Alfredsson L, Okada Y, Xie G, Constantin A, Balsa A, Kawasaki A, Nicaise P, Amos C, Rodriguez-Rodriguez L, Chiocchia G, Boileau C, Zhang J, Vittecoq O, Barnetche T, Gonzalez-Gay MA, Furukawa H, Cantagrel A, Le Loet X, Sumida T, Hurtado-Nedelec M, Richez C, Chollet-Martin S, Schaeffer T, Combe B, Khoriaty L, Coustet B, El-Benna J, Siminovitch K, Plenge R, Padyukov L, Martin J, Tsuchiya N, Dieude P. Identification of secreted phosphoprotein 1 gene as a new rheumatoid arthritis susceptibility gene. *Ann Rheum Dis* Published Online First: 21st Jan 2014 doi:10.1136/annrheumdis-2013-204581
2. Furukawa H, Kawasaki A, Oka S, Ito I, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Kondo Y, Ito S,

- Hayashi T, Matsumoto I, Kusaoi M, Amano H, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Kono H, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Katayama M, Migita K, Suda A, Ohno S, Hashimoto H, Takasaki Y, Sumida T, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. Human leukocyte antigens and systemic lupus erythematosus: A protective role for the HLA-DR6 alleles DRB1\*13:02 and \*14:03. PLoS ONE 2014; 9(2): e87792. doi:10.1371/journal.pone.0087792
3. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Miyashita T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. HLA-DRB1\*08:02 is associated with bucillamine-induced proteinuria in Japanese rheumatoid arthritis patients. Biomarker Insights 2014; 9: 23-28. doi: 10.4137/BMI.S13654
  4. Dang TN, Naka I, Sa-Ngasang A, Anantapreecha S, Chanama S, Wichukchinda N, Sawanpanyalert P, Patarapotikul J, Tsuchiya N, Ohashi J. A replication study confirms the association of GWAS-identified SNPs at MICB and PLCE1 in Thai patients with dengue shock syndrome. BMC Med Genet 2014 May 17;15(1):58. doi: 10.1186/1471-2350-15-58.
  5. Oka S, Furukawa H, Kawasaki A, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Ito S, Nakamura T, Saisho K, Kayatama M, Tsunoda S, Sano H, Mighta K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. Protective effect of the HLA-DRB1\*13:02 allele in Japanese rheumatoid arthritis patients. PLoS One 2014 Jun 9;9(6):e99453. doi: 10.1371/journal.pone.0099453.
  6. Kawasaki A, Furukawa H, Nishida N, Warabi E, Kondo Y, Ito S, Matsumoto I, Kusaoi M, Amano H, Suda A, Nagaoka S, Setoguchi K, Nagai T, Hirohata S, Shimada K, Sugii S, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Tokunaga K, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tohma S, Tsuchiya N. Association of functional polymorphisms in Interferon Regulatory Factor 2 (IRF2) with susceptibility to systemic lupus erythematosus: A case-control association study. PLoS ONE 2014 Oct 6 9(10): e109764.doi:10.1371/journal.pone.0109764.
  7. 土屋尚之. RAにおけるグランザイムB 遺伝子(GZMB)多型と関節破壊進行度との関連. リウマチ科 2014;51(1),89-92.
  8. 土屋尚之. 関節リウマチの病因研究:概論. 日本臨床 2014;72(Suppl.3), 35-39.
  9. 土屋尚之. ANCA 関連血管炎の集団差とHLA. 分子リウマチ治療 2014;7,103-106.

10. 土屋尚之. はじめに (特集企画「HLA のブレイクスルー-臨床応用と疾患研究の進歩」) 医学のあゆみ 2014;251(4), 265.
  11. 土屋尚之. 全身性強皮症の疾患感受性遺伝子解析. 医学のあゆみ 2014;251(8),614-619.
  12. 土屋尚之. 環境因子と遺伝因子。ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン (2014 年改訂版) (厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 榎野博史、松尾清一編, pp10-12, 2014
2. 学会発表
1. 川崎綾、古川宏、近藤裕也、伊藤聡、松本功、草生真規雄、天野浩文、須田昭子、長岡章平、瀬戸口京吾、永井立夫、廣畑俊成、島田浩太、杉井章二、岡本享、千葉実行、末松栄一、岡本明子、河野肇、高崎芳成、橋本博史、住田孝之、當間重人、土屋尚之. IRF2 多型の全身性エリテマトーデス疾患感受性への寄与. 第 58 回日本リウマチ学会、平成 26 年 4 月、東京.
  2. 日高操希、川崎綾、近藤裕也、古川宏、伊藤聡、松本功、草生真規雄、天野浩文、須田昭子、長岡章平、瀬戸口京吾、永井立夫、廣畑俊成、高崎芳成、橋本博史、當間重人、住田孝之、土屋尚之. TRIM21(Ro52)遺伝子多型と全身性エリテマトーデスの関連. 第 58 回日本リウマチ学会、平成 26 年 4 月、東京.
  3. 八谷有紀、川崎綾、古川宏、近藤裕也、伊藤聡、松本功、草生真規雄、天野浩文、須田昭子、長岡章平、瀬戸口京吾、永井立夫、廣畑俊成、島田浩太、杉井章二、岡本享、千葉実行、末松栄一、岡本明子、河野肇、高崎芳成、橋本博史、住田孝之、當間重人、土屋尚之. 免疫グロブリン様受容体 LILRA3 の構造的・機能的欠失多型と全身性エリテマトーデスの関連研究. 第 58 回日本リウマチ学会、平成 26 年 4 月、東京.
  4. 古川宏、島田浩太、杉井章二、橋本篤、小宮明子、宮下賜一郎、右田清志、須田昭子、長岡章平、土屋尚之、當間重人. プシラミン誘発性蛋白尿と HLA-DRB1\*08:02 との関連. 第 58 回日本リウマチ学会、平成 26 年 4 月、東京.
  5. 土屋尚之. 膠原病のゲノム解析の現状 ~SLE と ANCA 関連血管炎を中心に~. 17th Nephrology Forum、平成 26 年 7 月 24 日、つくば国際会議場(招待講演)
  6. Tsuchiya N, Hasebe N, Sada K, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Yamagata K, Sumida T, Miyasaka N, Tohma S, Ozaki S, Matsuo S, Hashimoto H, Makino H, Harigai M, Kawasaki A. Protective Association of HLA-DRB1\*13:02 against MPO-ANCA positive ANCA-associated vasculitis in a Japanese population. 2014 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, Nov 16, 2014, Boston, USA.

7. Kawasaki A, Hidaka M, Hasebe N, Sada K, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Yamagata K, Sumida T, Miyasaka N, Tohma S, Ozaki S, Matsuo S, Hashimoto H, Makino H, Harigai M, Tsuchiya N. HLA-DPB1\*04:01 confers risk for PR3-ANCA positive ANCA-associated vasculitis (AAV), but protects against MPO-ANCA positive AAV, in a Japanese population. 2014 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, Nov 16, 2014, Boston, USA.
8. Hidaka M, Kawasaki A, Furukawa H, Kondo Y, Ito S, Matsumoto I, Kusaoi M, Amano H, Suda A, Setoguchi K, Nagai T, Shimada K, Sugii S, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Katayama M, Okamoto A, Kono H, Ohno S, Hirohata S, Nagaoka S, Takasaki Y, Hashimoto H, Tohma S, Sumida T, Tsuchiya N. Association of TRIM21 (RO52) polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population. 2014 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, Nov 16, 2014, Boston, USA.
9. Hachiya Y, Kawasaki A, Matsushita T, Furukawa H, Nagaoka S, Shimada K, Sugii S, Sumida T, Tohma S, Hasegawa M, Fujimoto M, Sato S, Takehara K, Tsuchiya N. Association of leukocyte immunoglobulin-like receptor A3 (LILRA3) deletion polymorphism with systemic sclerosis. 2014 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, Nov 16, 2014, Boston, USA.
10. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Komiya A, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S. Anti-major histocompatibility complex class I-related chain A (MICA) antibodies in rheumatoid arthritis patients with interstitial lung disease. 2014 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, Nov 18, 2014, Boston, USA.
11. 古川 宏、岡 笑美、島田浩太、杉井章二、橋本 篤、小宮明子、福井尚志、宮下賜一郎、右田清志、須田昭子、長岡章平、土屋尚之、當間重人。プシラミン誘発性蛋白尿と HLA-DRB1\*08:02。日本人類遺伝学会第 50 回大会、2014 年 11 月 21 日、船堀タワーホール、東京。
12. 川崎 綾、長谷部成美、佐田憲映、小林茂人、山田秀裕、古川 宏、山縣邦弘、住田孝之、宮坂信之、當間重人、尾崎承一、松尾清一、橋本博史、榎野博史、針谷正祥、土屋尚之。HLA-DRB1 と ANCA 関連血管炎の関連。日本人類遺伝学会第 50 回大会、2014 年 11 月 21 日、船堀タワーホール、東京。
13. 八谷有紀、川崎 綾、松下貴史、古川 宏、長岡章平、島田浩太、杉井章二、住田孝之、當間重人、長谷川稔、藤本 学、佐藤伸一、竹原和彦、土屋尚之。免疫

グロブリン様受容体 LILRA3 欠失多型と全身性強皮症との関連. 日本人類遺伝学会第50回大会、2014年11月21日、船堀タワーホール、東京。

14. 日高操希、川崎 綾、古川 宏、近藤裕也、伊藤 聡、松本 功、草生真規雄、天野浩文、須田昭子、瀬戸口京吾、永井立夫、島田浩太、杉井章二、岡本 享、千葉実行、廣畑俊成、長岡章平、高崎芳成、當間重人、住田孝之、土屋尚之。全身性エリテマトーデスとTRIM21(Ro52)遺伝子多型との関連. 日本人類遺伝学会第50回大会、2014年11月21日、船堀タワーホール、東京。
15. 豊岡理人、島田浩太、古川 宏、西田奈央、川島実苗、岡 笑美、杉井章二、橋本 篤、高岡宏和、小宮明子、中村 正、右田清志、須田昭子、長岡章平、土屋尚之、徳永勝士、當間重人。関節リウマチに合併する間質性肺病変とヒト白血球抗原(HLA)以外の遺伝要因の探索。

日本人類遺伝学会第50回大会、2014年11月21日、船堀タワーホール、東京。

16. Kawasaki A, Furukawa H, Kondo Y, Ito S, Amano H, Hirohata S, Okamoto A, Kono H, Tokunaga K, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N. Association of interferon regulatory factor 2 with systemic lupus erythematosus. 2014 日本免疫学会総会・学術集会 2014年12月12日、京都国際会議場、京都。

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

3. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし

## 研究年度終了報告書

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

### 難治性血管炎の基礎・病理学的事項に関する研究

研究分担者 宮崎 龍彦 岐阜大学医学部附属病院 臨床教授

**研究要旨** 1. 血管炎症例の病理組織学的所見・血清学的所見・遺伝子/遺伝学的所見につき、診断・重症度・臨床所見・治療反応性等との関連を解析し、それらの成果を診療ガイドラインの作成・改訂に反映させるための研究を行った。2. 病理診断のエキスパートオピニオンを求めることができるコンサルテーションシステムを構築する準備を行った。3. 平成16年度本研究班作製の「血管炎アトラス」を改訂するため、平成16年度版をベースとしたウェブコンテンツ作成の準備を行った。4. 難治性血管炎の基礎・病理学的事項に関する個別研究として、ヒト全身性血管炎発症感受性とCD72多型・発現動態の関連についての研究を行った。CD72の多型および発現動態と血管炎感受性の関連について明らかにすることを企図して、この個別研究を進めている。特に、中小型血管炎の感受性について解析を進めるために、本学倫理委員会に諮るとともに、当院皮膚科および総合内科における小型血管炎症例のICを取得中である。この研究の結果は、ガイドライン作製に資するものと考えられる。

#### A. 研究目的

血管炎症例の病理組織学的所見・血清学的所見・遺伝子・遺伝学的所見と診断・重症度・臨床所見・治療反応性等との関連を明らかにし、全身性血管炎の診療ガイドラインの作成・改訂に反映させることを第一の目的とした。その一環として、血管炎の病理組織学的診断の標準化を図るために、エキスパートオピニオンを求めることができるコンサルテーションシステムを構築すること、さらに平成16年度に本研究班が作製した「血管炎アトラス」の改訂を行うこと

を病理分科会として企画した。

分科会全体でのsystemic reviewが困難なclinical question (CQ)については、個別研究で検討することとし、CD72の多型及び発現動態と血管炎感受性の関連について明らかにすることを企図した。

CD72はITIMモチーフを持つ膜貫通型蛋白で、B細胞受容体の刺激に対し負のフィードバックをかけることが知られている。我々の研究グループは、かつて全身性血管炎好発系マウスと件発系マウスの交配実験から、腎臓の動脈炎および大動脈炎の位置的候補遺伝子としてCd72を見だし、

その機能欠損多型が血管炎のみならず糸球体腎炎の疾患感受性を規定することを、BACトランスジェニックマウスを用いて明らかにした。このメカニズムは血管炎の感受性遺伝子多型としてよく知られるFcγRIIBの多型と同義であると考えられる。ヒトにおいても、Genome wide association study (GWAS)の結果FcγRの多型は高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、結節性多発動脈炎、肉芽腫瀦板発動脈炎などの感受性因子であることが報告されている。また、ヒトCD72にはSNPによる蛋白多型と、遺伝子コピー数variationが報告されているが、CD72の多型または発現動態と血管炎感受性に関しては未だに目立った報告はない。そこで我々はCD72の多型および発現動態と血管炎感受性の関連について明らかにすることを企図して、この個別研究を進めた。CQ: CD72遺伝子多型、コピー数バリエーションは血管炎の発症感受性を規定するか？

## B . 研究方法

- 1 .Systemic reviewが可能なCQについて、網羅的に文献検索を行い、分科会で検討した。
- 2 .コンサルテーションシステムを構築するために必要なシステムの構築を検討した。
- 3 .血管炎アトラスの病理項目について、疾患別の担当者案および改訂のタイム助ジュースに関し、検討した。
- 4 .個別研究としてのCD72の多型、コピー数バリエーションと疾患感受性の相関に関しては、血管炎の診断を受けた患者の血管炎病巣生検組織標本をレビューし、臨床所見にも

鑑みて診断を確認し、研究対象症例の絞り込み、形態学的分類に基づく統計的処理を行う。対象病変の組織への免疫複合体沈着および局所に浸潤するB細胞のCD72発現を明らかにするため、補体、免疫グロブリンおよびCD72の免疫組織化学染色を行う。リンパ節もしくは脾臓が入手できる症例においては同様の解析を行う。

FISHまたはDISHを用いて、CD72コピー数を半定量的に解析する。末梢血のB細胞も同様に解析する。

末梢血B細胞および血管炎病巣に於けるCD72、イムノグロブリン発現をReal time PCRで解析する。

CD72のゲノム多型を、既知のものはTaqMan法を用いて解析する。また、未知の多型に関し、次世代シーケンサーによる網羅的解析を行う。

上記の解析を対照群にも行い、結果を統計解析する。

倫理面への配慮。本研究遂行に関しては、学内倫理委員会の承認を得るとともに、全例ICにより解析に関する同意書を取得する。

## C . 研究結果

1 .Systemic reviewが可能なCQについて検討し、分科会から医家のCQを提案することとした。

- 我が国のANCA関連血管炎患者について、Berdenらの分類（糸球体病変の組織学的クラス分類）

は適用可能か？

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

2 .コンサルテーションシステム構築について、その運用を下記の様に行うこととした。分科会長が窓口を担当する。

- 依頼者は、依頼内容をフォームに記載して、メールで依頼する。依頼フォーム案を作成し、検討中である。
- 症例に応じて、コンサルタントを紹介する。腎病理については、腎臓内科医もコンサルタントに加えることとした。
- 依頼者がコンサルタントに標本を送付する。
- コンサルタントは、回答をフォームに記載して、依頼者にメールで送信する。回答フォーム案を作成し、検討中である。
- 回答後、コンサルタントが依頼者に標本を返却する（郵送料は依頼者負担）。

3 .血管炎アトラスの改訂に関しては、以下のように行うこととした。

- 「血管炎アトラス」の病理項目について、平成16年度をベースとしたウェブコンテンツを作成。
- ウェブコンテンツの担当者案とタイムスケジュールに関して、

分科会報告の通り決定した。

4 . CD72の多型・コピー数バリエーションと疾患感受性の相関に関し、岐阜大学医学部附属病院における研究を倫理委員会に申請した。（個別研究として）

これまでに血管炎の診断がなされている症例をピックアップし、ICによる同意書取得を依頼中である。

CD72コピー数を検出するためのFISHプローブの開発、発現定量のためのreal time PCRに用いるプライマー・プローブは個別研究として開発した。

#### **D . 健康危険情報**

該当なし

#### **E . 研究発表**

##### 1. 論文発表

1. Miyazaki N, Murata I, Takemura G, Okada H, Kanamori H, Matsumoto-Miyazaki J, Yoshida G, Izumi K, Kashi H, Niimi K, Nishiwaki A, Miyazaki T, Ohno M, Ohashi H, Suzuki F and Minatoguchi S.: Expression of prorenin receptor in renal biopsies from patients with IgA nephropathy. International journal of clinical and experimental pathology 7: 7485-7496, 2014.
2. Mokuda S, Miyazaki T, Saeki Y, Masumoto J, Kanno M and Takasugi K: Epstein-Barr virus-related MTX-LPD in rheumatoid arthritis patients exhibits a viral pattern of the CD64 and CD35 expression on neutrophils: Three case

reports. Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association 2014.

3. Okada H, Takemura G, Kanamori H, Tsujimoto A, Goto K, Kawamura I, Watanabe T, Morishita K, Miyazaki N, Tanaka T, Ushikoshi H, Kawasaki M, Miyazaki T, Suzui N, Nishigaki K, Mikami A, Ogura S, Mintoguchi S.: Phenotype and physiological significance of the endocardial smooth muscle cells in human failing hearts. Circulation. Heart failure 8: 149-155, 2015.

4. 4. 宮崎 龍彦: 【血管炎】血管炎症候群の疾患感受性. 日本腎臓学会誌 56: 124-130, 2014.

## 2. 学会発表

1. Miyazaki T, Kobayashi K<sup>1)</sup>, Suzui N, Saigo C, Seishima M, Nose M. A novel model for lupus erythematosus derived from (MRL/lpr x C3H/lp) recombinant-inbred mouse strain. The 11<sup>th</sup> German-Japan Society of Dermatology. 11-14 Jun., 2014, Heidelberg.

2. 宮崎 龍彦, 坂本 明優, 小林 一博, 酒々井 夏子, 斎郷 智恵美, 能勢 真人: 組換え近交系膠原病モデルマウスを用いた系球体腎炎の責任遺伝因子の解析. 第 103 回日本病理学会総会, 2014 年 4 月 27-29 日、広島, 日本病理学会会誌 103: 232, 2014.

## F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 【国際協力分科会】

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業：難治性血管炎に関する調査研究）  
分担 平成 26 年度終了報告書

## 国際協力分科会活動報告

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
	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
	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
	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 特任助教
研究協力者	内田 俊也	帝京大学医学部内科 教授
	河野 肇	帝京大学医学部内科学講座リウマチ・膠原病グループ 准教授
	佐藤 祐二	宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授
	塚本 達雄	京都大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授
	中島 裕史	千葉大学大学院医学研究院アレルギー・臨床免疫学 教授
	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
	武曾 恵理	公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院 腎泌尿器センター・腎臓内科 主任部長
	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3つの国際共同試験プロジェクトを進めている。DCVAS（欧州リウマチ学会/米国リウマチ学会主導による原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための研究）では国際的な症例登録が継続されており、わが国からも19施設が参画して追加の症例を登録中である。GPA（多発血管炎性肉芽腫症）日英比較研究は、我が国から14施設が参加して疾患重症度や予後などを比較する後ろ向き観察研究である。症例データの収集が終了し、臨床徴候、生命予後、腎予後、再発等について、日本人82例とイギリス人128例を対象に解析が始まった。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、本年度は各種の手続きが終了し、被験者募集可能状態になった。

### A. 研究目的

血管炎に関する日本と海外の研究の状況・成果をお互いに共有しつつ、国際共同

研究に参加し、日本と欧米の血管炎の異同を知ることで、血管炎の原因、疫学、臨床症状、新しい治療法などに関して内外

の理解を深める。そして、医療の標準化をめざした診療ガイドラインの作成とその根拠となるエビデンス構築に貢献することが目的である。

## B. 研究方法

- 1) DCVAS; 国際会議へ出席し、討議に参加する。日本での検討事項は当研究班に報告し、論議事項は当研究班にて決定される。申請書類の作成、臨床記録票の作成、登録症例の暗号化、国際事務局への症例登録は当分科会が行う。倫理的妥当性は代表者が所属する各施設の倫理委員会に諮る。
- 2) GPA 日英比較研究; 日本の参加施設募集を研究班全体に諮り、運営委員会を設けて症例収集に向けて検討する。申請書類および臨床記録票の作成は英国側と共同で行い、登録症例の暗号化、症例登録は当分科会が行う。倫理的妥当性は代表者が所属する各施設の倫理委員会に諮る。
- 3) RITAZAREM; 諸外国で開始された国際共同臨床試験へ日本が参画するにあたり、共通の臨床試験プロトコルを基本的に変更することなく施行できるように日本国内での体制を整える。同時に、試験中央組織である欧州血管炎グループ (EUVAS)、米国血管炎臨床研究コンソーシアム (VCRC) および中央試験事務局との契約を締結するための条件を明らかにし、解決する。本研究は、介入を伴うランダム化比較臨床試験として UMIN-CTR に登録し、倫理的妥当性は代表者が所属する各施設の倫理委員会に諮る。

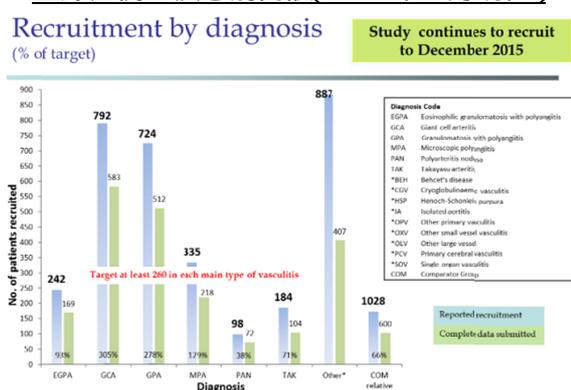
## C. 研究結果

- 1) DCVAS; 当初 (2011 年度) 日本の 15 施

設が参加し、登録が行われた (研究統括者 当研究班 榎野班長)。しかし、目標症例数に達していないことより、EUVAS および VCRC から日本からの再度登録を促す依頼があった。前回は DCVAS 登録規定が曖昧であったが、現時点では改善された。2012 年度に日本からも再登録を行うことが本研究班で承認され、現在は 19 施設が参加している。代表者が所属する各施設の倫理委員会で承認された後は、日本事務局 (国際研究協力分科会長 藤元昭一) に症例データを送って頂き、事務局において Web 登録する事で、研究は進行中である。

本年 9 月末の時点で世界 122 施設より 4,290 例の症例登録がなされている (DCVAS Web 上での日本からの登録確認例数は 19 施設からの 164 例)。目標は全体で 3500 例であるが、疾患によって、また、対照疾患 (コントロール) 症例の登録が少ない状況である。そのため、症例登録期間の延長が 2015 年 12 月までとなり、特に、日本から顕微鏡的多発血管炎、高安動脈炎、対照疾患症例などを登録することが必要であると考えられる。

### 登録症例の疾患別内訳 (2014 年 9 月現在)



- 2) GPA比較研究; わが国ではMPAに比べて頻度の少ないGPAに関して、MPAと同様に

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

本年度当初に症例収集は終了した。14施設（膠原病内科 6、腎臓 3、腎・膠原病 2、膠原病・呼吸器 1、呼吸器 1、耳鼻科 1）から88症例が登録され、そのうち修正ACRの基準を満たす82症例を日本側症例として採用することになった。コントロールは同期間の英国Cambridge大学のコホート128症例とした。現在解析途中であるが、概略の結果は以下の通りである。日本のGPAは英国と比較して、1)高齢発症、2)PR3-ANCA陽性率が低い、3)発症時の血清クレアチニン値が低い、4)肺病変の合併割合が高い、ことが確認された。一方、5年生存率は英国が優れていたが、無再発生存率は日本の方が高いという結果が得られている。今後さらに解析を進め、論文化を目指す予定である。

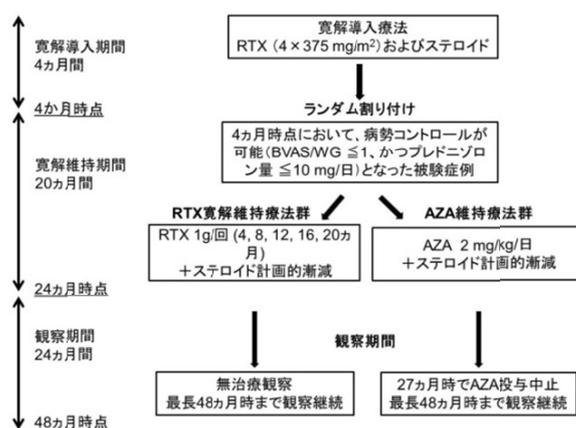
3) RITAZAREM: 本試験は、リツキサン維持療法が再発AAV症例（過去にGPAもしくはMPAと診断されている症例）の予後改善につながるかどうかを検証する国際多施設共

同臨床試験である（EUVASとVCRCによる共同研究、主任研究者は David Jayne と Peter Merkel、症例登録開始は2013年4月）。本試験への日本の参加協力を求められ、2013年5月に本分科会を中心に日本のRITAZAREM参画について検討を開始し、班長の承認を得て、試験組織を立ち上げた（RITAZAREM-JPグループ代表者 宮崎大学 藤元）。2013年8月にRITAZAREM-JP キックオフミーティングを行い、国内7施設（宮崎大学、岡山大学、杏林大学、千葉大学、帝京大学、北野病院、東京都健康長寿医療センター）による多施設共同試験として実施準備を開始した。2013年12月に、中央スポンサー、日本側スポンサー、日本側Lead Siteの三者間で共同研究契約（Collaboration Agreement）締結のための文書取り交わし、臨床研究保険加入契約、2014年2月にICH-GCP準拠での各種手順書の整備、国内予定全施設FWA登録の完了が確認された。2014年7月までに宮崎大学、北野病院、千葉大学、岡山大学、帝京大学での倫理委員会承認、各種手続きが完了し、当該5施設において試験施設登録が完了し、2014年6月23日より日本での被験者登録が開始された。

2014年11月現在、全世界で23施設（米9、英6、日本5、加2、豪1）が試験を開始し、これまでに全世界合計66名の被験者が登録されている。このうち45名が4ヶ月に達しランダム化された。なお、現時点では我が国からの登録症例は1症例のみであり、今後の症例登録が期待されている。2014年11月Pre-ACR VCRC/EUVAS会議にて登録期間/試験期間の延長が話し合われた。延長される場合、登録期間は2013年4月～2015年12月、試験期

間は2013年4月～2018年12月となる予定である。

### 【RITAZAREM試験 研究デザイン】



## D. 考案

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

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

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Furuta S, Chaudhry AN, Hamano Y,

Fujimoto S, Nagafuchi H, Makino H, Matsuo S, Ozaki S, Endo T, Muso E, Ito C, Kusano E, Yamagata M, Ikeda K, Kashiwakuma D, Iwamoto I, Westman K, Jayne D: Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan. J Rheumatol 41:325-33, 2014

2) 藤元昭一、小林茂人、鈴木和男：血管炎の疫学と分類～国際比較研究・国際的動向～特集：血管炎．日腎会誌 56(2):80-86, 2014.

### 2. 学会発表

1) 藤元昭一、小林茂人、鈴木和男：ANCA関連血管炎の国際疫学．シンポジウム～ANCAと血管炎のアップデート～第58回日本リウマチ学会総会（東京）2014年4月

2) 岩切 太幹志、菊池 正雄、山田 和弘、佐藤 祐二、北村 和雄、藤元 昭一：抗GBM抗体、MPO-ANCA同時陽性の急速進行性糸球体腎炎で末期腎不全となり、維持透析中にANCA関連血管炎による肺出血を来した透析患者の2例。

第59回日本透析医学会学術集会・総会（神戸）2014年6月

3) 藤元昭一：ANCA関連血管炎に対する血漿交換療法～国際共同臨床試験 PEXIVASの動向も含めて～ワークショップ「血管炎診療におけるアフェレシス療法の位置付け」．第35回日本アフェレシス学会学術大会（東京）2014年9月

4) 猪原登志子、藤元昭一、鈴木和男、武曾恵理、遠藤知美、PEXIVAS-JPグループ：抗好中球細胞質抗体関連血管炎に対する血漿交換療法と国際共同臨床試験～シンポジウム「アフェレシス療法の新たな適用を目指

した挑戦」～ 第 35 回日本アフェレシス学会学術大会（東京）2014 年 9 月

5) 山下靖宏、岩切太幹志、福田顕弘、中川秀人、岩坪修司、佐藤祐二、北村和雄、藤元昭一：肺多発腫瘤影の自然縮小と再出現を呈した MPO-ANCA 単独陽性の多発血管炎性肉芽腫症(GPA)の一例．第 44 回日本腎臓学会西部学術大会（神戸）2014 年 10 月

6) 高妻美由貴、岩切太幹志、山下靖宏、岩坪修司、佐藤祐二、藤元昭一：急速に腎機

能が低下し肺炎として加療され PR3-ANCA 陽性を呈した透析導入患者の 1 例．第 47 回九州透析研究会総会（大分）2014 年 11 月

#### **F．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）**

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

## 血管炎の国際多施設共同試験 RITAZAREM 進捗

国際研究協力分科会 研究分担者

猪原登志子 京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 特定助教

**研究要旨：** ANCA 関連血管炎に対する治療エビデンス創出のためには、国際共同試験に同時参加し、日本も加えた世界基準のエビデンスを創出することが必要である。本研究班では、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）に参画し、本邦において試験実施を開始した。

### A. 研究目的

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

### B. 研究方法

#### 1) 試験実施体制構築

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

これら国際試験は ICH-GCP（International Conferences of Harmonisation of Technical

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

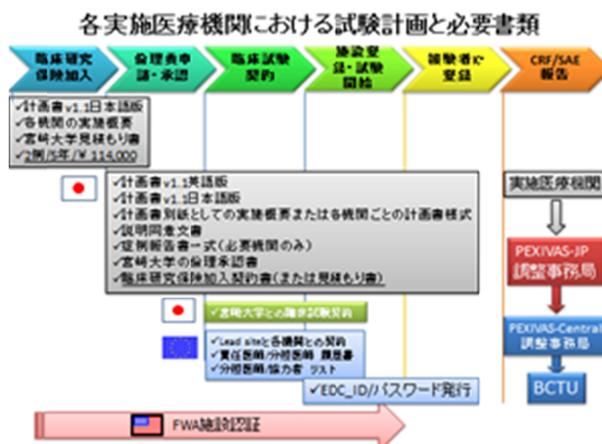
また、米国との共同研究においては、NIH 等の公的研究費を資金源とする研究に参加する場合、日本国内で研究を行う場合であっても米国の規制に則る必要があり、その一例として FWA（Federal Wide Assurance 米国連邦保証制度）の取得が必要となる。FWA は合衆国保険社会福祉省 United States Department of Health and Human Services : HHS）と、被験者保護局（Office for Human

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

一方日本国内での試験実施体制構築においては、ICH-GCPのみならず、厚生労働省・文部科学省「臨床研究に関する倫理指針」ならびに付随研究と関連する文部科学省「疫学研究に関する倫理指針」、文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」への準拠ならびにそれら国内指針と各国規制との整合性等が必要である。特に、海外プロトコル(試験実施計画書)では補償保険を設定していないが、RITAZAREM 試験においては、国内の民間臨床研究補償保険へ加入し、国内指針に準拠し適切に被験者保護に努めることとした。また、安全性情報報告において国際対応ならびに国内対応の両者に準拠できるよう体制整備を行った。

RITAZAREM 調整事務局においては、FWA 施設登録手順書の作成、FWA 登録支援、責任医師/分担医師へのICH-GCP教育支援、試験実施計画書の日本語訳、SF-36等の試験副次項目評価指標の日本語版ライセンス契約、臨床研究補償保険加入、日本における実施概要の作成、日本語版説明同意文書の作成、UMIN-CTRへの臨床試験登録とその更新、施設登録・症例報告書作成・安全性情報報告等各種手順書作成ならびに各実施医療機関倫理申請支援・変更申請支援、中央スポンサーとの共同研究契約ならびに国内臨床試験契約書の締結、各実施医療機関の施設登録支援、症例報告書等作成支援、日本における試験調整事務局機能(海外対

応、試験進捗管理、国内有害事象発生時の海外報告ならびに国内報告)、Investigators' Meeting 開催や参加と英文での議事録作成、中央スポンサー・調整事務局への定期報告、各種文書管理を支援している。



## 2) RITAZAREM 試験概要

### 試験名称

An international, open label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis, RITAZAREM

再発性 ANCA 関連血管炎 (AAV) の寛解維持療法におけるリツキシマブとアザチオプリンを比較する、オープンラベル、ランダム化国際共同試験 RITAZAREM 試験

### 臨床試験登録番号

NCT 01697267

EudraCT 2012-001102-14

UKCRN 14285

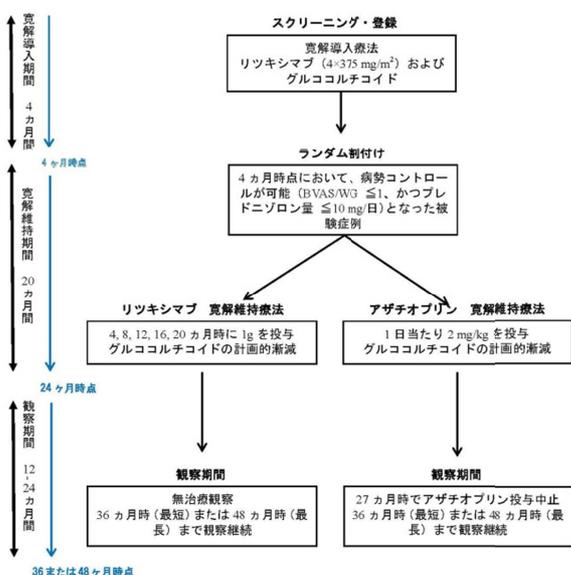
UMIN 000012409

### 背景と試験概要

欧米においてはAAVの寛解導入療法におけるリツキシマブと寛解維持療法におけるアザチオプリンは確立された標準治療とし

て認識されているが、リツキシマブの寛解維持療法におけるエビデンスは少ない。

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



### 試験期間と目標症例数

登録期間 2013年4月～2015年3月(2年間)  
 試験期間 2013年4月～2018年3月(5年間)  
 目標症例数：全世界多地域約 60 施設から、190 例を登録する。(ランダム割付け症例が 160 例に達するまで被験者登録を継続することとし、登録総数は 190 症例程度と見込まれている)。

日本での目標症例数：国内7施設から7例～最大10例の登録を目標とする。

(倫理面への配慮)

国内対応として、本研究ならびに付随研究につき、厚生労働省・文部科学省「臨床研究に関する倫理指針」、文部科学省「疫学研究に関する倫理指針」、文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠し研究実施計画書日本語版を作成し、各実施医療機関における倫理審査委員会の審議を経て研究機関の長の許可を経て臨床研究を開始した。被験者へのインフォームド・コンセントについては承認された説明文書を用いて文書同意を得た。試験実施計画書に基づく中央試験事務局(英 Cambridge RITAZAREM Trial Office)による中央モニタリングを実施している。

### C. 研究結果

#### 1) 平成 26 年度成果

2014年6月までに宮崎大学、北野病院、千葉大学、岡山大学での倫理委員会承認、各種手続きが完了し、当該4施設において試験施設登録が完了し、2014年6月23日より日本での被験者登録が開始された。2014年7月11日に帝京大学が、2014年11月28日に杏林大学と東京都健康長寿医療センターが施設登録を完了し、日本からの予定参加施設7施設全施設での被験者登録が可能となった。2014年11月11日、本邦から第一例目の被験者が千葉大学より登録された。2014年11月15日までの集計では全世界で23施設(米9, 英6, 日本5, 加2, 豪1)が試験を開始し、全世界合計66名の被験者が登録された。このうち45

名が4ヶ月に達しランダム化された。2014年11月15日に実施されたPre-ACR VCRC/EUVAS会議にて登録期間/試験期間の延長が話し合われた。延長される場合、登録期間は2013年4月～2015年12月、試験期間は2013年4月～2018年12月となる予定である。変更された計画書が英国Central IRB承認後に本邦での計画書変更に基づき各実施医療機関での倫理委員会への変更申請を行う予定である。

## 2) 結論

日本からの信頼されるエビデンス創出のためには、質の担保された臨床試験の実施が必須である。RITAZAREM試験の実施には、実施医療機関のFederal Wide Assurance (FWA) 認証取得、実施責任医師/分担医師のICH-GCP教育等各国規制準拠への準備において問題点を解決する必要がある。ICH-GCPに準拠した国際標準での臨床試験を実施することで、日本のアカデミア主導臨床試験の質の向上も目指すことができる。このように実施するRITAZAREM試験の結果は将来日本のガイドライン記載内容や、公知承認申請資料に応用できると期待される。RITAZAREM試験参画がこの分野における今後の国際試験の本邦からの参画を促進する契機となると考えられ、その試験実施体制構築について今後も本研究班を通じ共有する。

## D. 健康危険情報

なし

## E. 研究発表

### 1) 論文発表

1. Nakagawa T, Kumakawa K, Usami S, Hato N, Tabuchi K, Takahashi M, Fujiwara K, Sasaki A, Komune S, Sakamoto T, Hiraumi H, Yamamoto N, Tanaka S, Tada H, Yamamoto M, Yonezawa A, Ito-Ihara T, Ikeda T, Shimizu A, Tabata Y, Ito J. A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment. BMC Med. 2014;12:219.
2. 猪原登志子 .【臨床医のための血管炎の知識 up-to-date】《血管炎 Overview》血管炎の診断・評価に有用なバイオマーカー . Modern Physician . 2014;34(9): 1011-1017
3. 猪原登志子 . 免疫抑制薬の臨床応用実践論(第50回) ANCA 関連血管炎 . 炎症と免疫 2014;22(3): 218-229

### 2) 学会発表

1. 猪原登志子、腎臓内科医としてのキャリアと人生設計 臨床研究/臨床試験の支援 .日本腎臓学会誌 2014;56(6): 682 (会議録)
2. 猪原登志子、藤元昭一、鈴木和男、武曾恵理、遠藤知美、古田俊介、槇野博史、PEXIVAS-JP グループ、RITAZAREM-JP グループ . 抗好中球細胞質抗体関連血管炎に対する国際多施設共同臨床試験 (PEXIVAS と RITAZAREM) . 第20回MPO研究会. 2014年11月8日, 国際医療福祉大学熱海病院, 静岡.
3. 猪原登志子、藤元昭一、鈴木和男、武曾恵理、遠藤知美、PEXIVAS-JP グループ . 抗好中球細胞質抗体関連血管炎に対する血漿交換療法と国際共同臨床試験 PEXIVAS. 第35回日本アフェレシス学会 [シンポジウム SY1-4]. 2014年9月27日, 東京.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業：難治性血管炎に関する調査研究）  
分担研究 2014 年度終了報告書

## アメリカリウマチ学会/ 欧州リウマチ学会による血管炎の分類・診断基準の 作成（Diagnostic and Classification Criteria for Systemic Vasculitis:DC-VAS）に 関する研究（国際研究協力分科会）

研究分担者	小林茂人	順天堂大学医学部附属 順天堂越谷病院内科 教授
	濱野慶朋	東京都健康長寿医療センター 腎臓内科 部長
	猪原登志子	京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 早期臨床試験部 特定助教
	古田俊介	千葉大学医学部附属病院 臨床試験部/膠原病内科学 助教
分科会長	藤元昭一	宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座 教授

### 研究要旨

2014 年 11 月 15 日（土曜日）に Pre-ACR(アメリカリウマチ学会) Vasculitis Clinical Research Investigators Meeting が、ボストンの W Hotel にて、Peter Merkel の主催で開催された。国際的な血管炎研究者の研究の研究内容の提示、進捗状況、研究協力の依頼、結果の発表など概要の紹介、学会での発表の紹介を行う会議になっていたことが大きな変化であった。会議内容は、1)ACR-EULAR の DCVAS、2)臨床治療研究(a.医師主導型、b.製薬会社による研究)、3)EUVAS 研究、4)VCRC 研究、5)症例登録状況(a.VCRC、b.UK & Ireland、c.Turkish Takayas's vasculitis registry、d.Brain Works Database、e.VCRC Vasculitis Pregnancy Registry)、6)OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) Vasculitis Working Group Activities、7)GCA Ultrasound Study(TABUL)、8) Multi-centered genetic studies などについて議論が行われた。DCVAS に関しては、4290 症例の登録が完了したが、2015 年 12 月まで登録期間を延長した。PAN、高安動脈炎、対象疾患の登録が不足している状況であることが指摘された。

### 研究協力者

湯村和子 国際医療福祉大学 腎臓内科 教授、  
原淵保明 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外  
科学 教授、中島裕史 千葉大大学院遺伝子制  
御 教授、武曾恵理 田府興風会医学研究所附  
属北野病院腎臓内科 部長、内田俊也 帝京大  
学医学部内科 教授、河野肇 帝京大学医学部  
附属病院腎臓内科 准教授、塚本達雄 京都大  
大学院医学研究科腎臓内科学、佐藤祐二

宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教  
授

### A. 研究目的

血管炎に関する海外の研究の状況・方向、研  
究成果を伝えること。また、日本の研究の状  
況・方向、研究成果を伝えること。さらに、国  
際共同研究に参加し、日本と欧米の血管炎の異  
同を知ることによって、血管炎の原因、疫学、

臨床症状、新しい治療法など内外の理解・協力を深めることが目的である。

## B. 研究方法

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

## C. 研究結果

### Vasculitis Clinical Research

#### Investigator's meeting

米国の血管炎の研究グループ Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC: 主任研究者 Peter Merkel) を中心とした国際研究会議であり、本年から”Pre-ACR Vasculitis Clinical Research Investigator's meeting”との新しい名称で、アメリカリウマチ学会(ACR)の開催前日の 2014 年 11 月 14 日(土)ボストン W ホテルで開催された(表 1)。猪原登志子、武曾恵理、河野 肇、駒形嘉紀先生、鈴木和男先生、橋本博史先生と小林茂人が参加した。多くの発表のため数分以内で研究の提案、経過報告、ACR での発表の紹介、質疑応答が行われた。

### 3. DCVAS (ACR/EULAR endorsed study to Development Classification and Diagnostic criteria for primary systemic Vasculitis)

本国際研究の目的は、1)Develop and validate

new classification for systemic vasculitis for research purpose to improve approaches to treatment. 2)Development diagnostic criteria which can be used in daily clinical practice である。

2014 年 9 月上旬の時点で、世界 32 各国、4290 症例(昨年 2872 例)の登録に至った。日本からは 19 施設、164 症例の登録があった。目標は 3500 症例であり、結節性動脈周囲炎、高安動脈炎および対照例の登録が不足している。このため、2015 年 12 月に登録終了が延期された。日本からの登録を促す依頼があった。特に、日本からの MPA の典型症例(間質性肺炎と伴う) GPA の限局型症例を登録する必要があると考えられる。

## D. 考案

諸外国では、多くの臨床医によって血管炎の臨床研究が共同研究として組織され、血管炎の臨床・治療が着実に進歩してきた。EUVAS, VCRC, FVSG などの臨床研究に関して理解することが重要であると考えられる。

DCVAS の国際研究には、当研究班の 19 施設から参加し、また、PEXIVAS に関しても、一部の施設が参加することは血管炎の国際共同研究を推進していくうえで重要な意義であると考えられる。

特に、高安動脈炎、川崎病など日本に特有な、発見者の氏名を冠した血管炎があり、ANCA 関連血管炎も欧米と異なった頻度・臨床病態を呈していることが国際共同研究で明らかになった。このため、当研究班が DCVAS に参加することが重要である。

## E. 結論

Vasculitis Clinical Research Investigator's meeting の会議に参加し、DCVAS の国際研究に当研究班の 19 設が参加した。日

本からの DCVAS の症例登録が重要である。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1. Terai C, Tsutsumi T, Sakurai T, Moriguchi M, Azuma T, Kaneko M, Kawagoe M, Hoshi K, Yoshida H, Matsui T, Nakajima K, Okuyama A, Nishi E, Amano K, Ota M, Mimura T, Chino K, Aoki K, Handa Y, Hirose T, Kida I, Kobayashi S, Suzuki K, Matsuzaki T, Kuga Y . The efficacy of mizoribine for the treatment of rheumatoid arthritis and its correlation with renal function. *Mod Rheumatol*. 2014 Nov;24(6):892-6.
2. Yumura W, Kobayashi S, Suka M, Hayashi T, Ito S, Nagafuchi H, Yamada H, Ozaki S; JMAAV Study Group. Assessment of the Birmingham vasculitis activity score in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: sub-analysis from a study by the Japanese Study Group for MPO-ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol*. 2014 Mar;24(2):304-9.
3. 公文 義雄、野島 滋、木俣 敬仁、小林 茂人 日. 常臨床で経験した脊椎関節炎の骨盤部 MRI 病変. *日本脊椎関節炎学会誌* 2014; 6(1);83-87.
4. 谷口 義典、井上 紘輔、藤本 新平、寺田 典生、辛島 尚、執印 太郎、公文 義雄、有井 薫、吉永 泰彦、小林 茂人. 膀胱癌患者における BCG 膀胱内注入療法後反応性関節炎の後ろ向き調査. *日本脊椎関節炎学会誌* 2014; 6(1):55-60.

### 総説

1. 藤元 昭一、小林 茂人、鈴木 和男. 【血管炎】血管炎の疫学と分類 国際比較研究・国際的動向. *日本腎臓学会誌* 2014;56(2);80-86.
2. 田村 直人、多田 久里守、高崎 芳成、井上

- 久、小林 茂人. 強直性脊椎炎の病態 炎症と骨新生について. *日本脊椎関節炎学会誌* 2014; 6(1) :19-26.
3. 小林 茂人 全身性疾患と関連する耳鼻咽喉科疾患 ステロイド、免疫抑制剤の使い方. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 2014; 117(9):1233-1235.
4. 小林 茂人、木田 一成、板津 智子、恩田 紀更、河井 正晶. 【ガイドラインに照らして考える ふつうの血管炎】 (Part5)他科から皮膚血管炎はどうみられているのか(case 10) 膠原病内科からみた皮膚血管炎 身近で見つけよ!巨細胞性動脈炎(GCA)の下腿病変. *Visual Dermatology* 2014;13(7)799-801.
5. 小林 茂人、木田 一成、多田 久里守【内科疾患 最新の治療 明日への指針】(第6章)膠原病・免疫・アレルギー 反応性関節炎(Reiter症候群). *内科*2014; 113(6):1369-1370.
6. 小林 茂人、多田 久里守、木田 一成【最新関節リウマチ学-寛解・治癒を目指した研究と最新治療-】 類縁疾患 反応性関節炎(Reiter(ライター)症候群). *日本臨床*2014; 72(3): 408-414.
7. 藤元 昭一、小林 茂人、鈴木 和男. 【血管炎】血管炎の疫学と分類 国際比較研究・国際的動向. *日本腎臓学会誌*2014; 56(2):80-86.

### 2. 学会発表

1. 藤元 昭一、小林 茂人、鈴木 和男. ANCA 関連血管炎のアップデート ANCA 関連血管炎の国際疫学. *日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集* 58 回 2014; p219.
2. 多田 久里守、田村 直人、小林 茂人、井上久、高崎 芳成. その他の膠原病・アミロイドーシス 本邦における Adalimumab(ADA)あるいは Infliximab(IFX)投与した強直性脊椎炎(AS)患者の疾患活動性予測因子の解析を行った. *日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リ*

ウマチシンポジウムプログラム・抄録集 58  
回 2014 P419.

3. 谷口 義典, 松本 竜季, 大出 佳寿, 島村 芳子, 緒方 巧二, 井上 紘輔, 堀野 太郎, 吉永 泰彦, 西山 進, 公文 義雄, 小林 茂人, 寺田 典生その他の膠原病・アミロイドーシス BCG 膀胱内注入療法後反応性関節炎の後ろ向き調査. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 58 回 2014;P418.

4. 平田 大介, 小林 茂人, 木田 一成, 金子 元英, 守田 貴浩, 高崎 芳成, 守田 浩一. 関節リウマチの治療 生物学的製剤(TNF 阻害薬以外) First biologics における Tocilizumab(TCZ)の QOL に対する効果と休薬の向き試験(104 週) SAQRA study. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 58 回 2014;P321.

5. 箕輪 健太郎, 小笠原 倫大, 草生 真規雄, 名切 裕, 片桐 彰, 池田 圭吾, 森本 真司, 梁 広石, 木田 一成, 山路 健, 田村 直人, 山田 雅人, 小林 茂人, 関川 巖, 津田 裕士, 高崎 芳成 関節リウマチの治療 生物学的製剤 (TNF 阻害薬以外) 順天堂大学医学部附属病院関連 6 施設におけるトシリズマブ 225 例の長期データ. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 58 回 2014;P300.

**知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)**

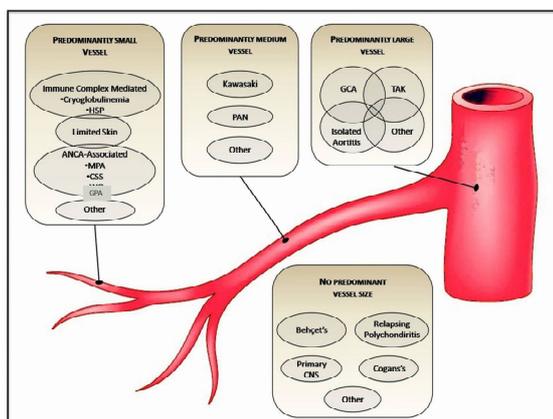
- 4. 特許取得           なし
- 5. 実用新案登録   なし
- 6. その他            なし

Aims



- Develop and validate new classification criteria for systemic vasculitis for **research purposes and to improve approaches to treatment**
- Develop diagnostic criteria which can be used in **daily clinical practice**

**図 1 . DCVAS の目的**



**図 2. 血管炎の分類法 (案)(DCVAS による)**

Overview



**Recruitment**  
Patients with a diagnosis of vasculitis (cases) or any presentation which mimics vasculitis (comparators). Either new patient or diagnosis within 2 years.

**Data**  
Clinical features, serology, pathology and radiology  
Baseline data at diagnosis - 6 month follow up

**Numbers**  
75-100 sites worldwide  
Estimated total cases = 2028  
Comparators for diagnostic criteria = 1560  
**Estimated total patients = 3588**

図3. DCVAS 登録法、目標症例数など

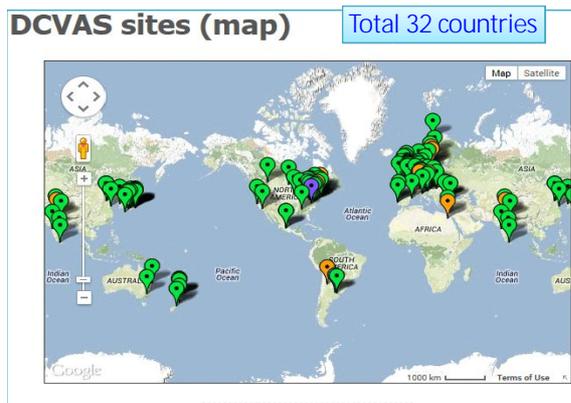


図4. DCVAS 参加施設 (国と地域)

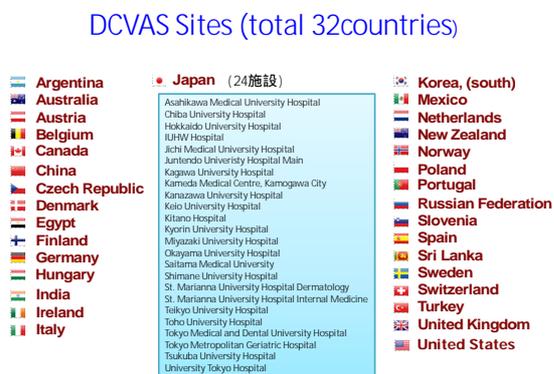


図5. 世界 32 国と日本からの参加施設

DCVAS 2014 Sept

PARTICIPANT ENROLMENT as of September 2014			
	Total sites	Total patients recruited	% patients recruited
Europe	61	2710	63%
North America	23	870	20%
Rest of world	38	710	17%
<b>TOTAL</b>	<b>122</b>	<b>4290</b>	

Detailed list of recruitment per site ->

図6. 現在の登録症例と地域別登録症例数

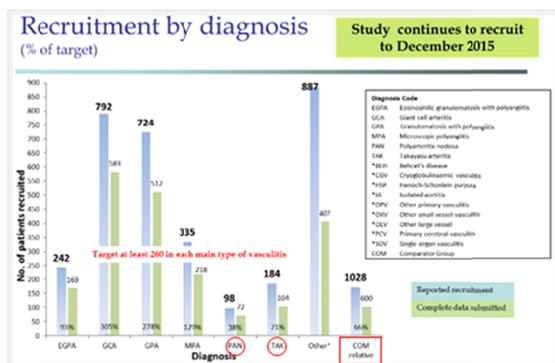


図7. 疾患別登録数の現状：PAN, TAK および対象症例の登録が必要である。

---

**VASCULITIS CLINICAL RESEARCH INVESTIGATORS MEETING****Saturday November 15, 2014: 12:00 PM – 5:00 PM****Boston, MA, USA**

---

*CHAIR: PETER A. MERKEL***WELCOME AND INTRODUCTIONS**

- 25 mins 1) ACR-EULAR Diagnosis and Classification Study (DCVAS).....R. Luqmani, P. Merkel  
a) Current status and protocol updates .....P. Grayson, C. Ponte  
b) Ancillary research projects/proposals.....J. Sznajd  
c) Update on the PedVas study.....D. Cabral
- 2) Current therapeutic clinical trials updates:  
a) Consortium-driven, multi-centered clinical trials (investigator-initiated)
- 20 mins i) Update on current trials of the FVSG .....L. Mouthon, B. Terrier, X. Puechal  
5 mins ii) VCRC trial of abatacept for LVV (AGATA) .....C. Langford  
10 mins iii) VCRC trial of prednisone in GPA (TAPIR) .....P. Merkel  
(1) Proposed trial of prednisone in TAK (TAPIR-TAK).....H. Direskeneli  
iv) VCRC-EUVAS collaborative trials:  
10 mins (1) Plasma exchange in AAV (PEXIVAS).....P. Merkel  
10 mins (2) Rituximab for maintenance in AAV (RITAZAREM).....R. Smith  
10 mins (3) Abatacept for GPA (ABROGATE).....C. Langford
- b) Industry-sponsored, multi-centered clinical trials:  
10 mins i) Tocilizumab for giant cell arteritis (GIACTA) .....J. Stone  
10 mins ii) Mepolizumab for EGPA (MIRRA) .....U. Specks  
10 mins iii) Belimumab for ANCA-associated vasculitis (BREVAS).....D. Roth  
10 mins iv) Apremilast for Behçet's syndrome .....G. Hatemi  
10 mins v) CCX 168 (C5A inhibitor) for AAV .....P. Bekker
- 15 mins c) *Group discussion of current status/opportunities for trials in vasculitis*
- 5 mins 3) Update on other EUVAS activities .....A. Mahr  
5 mins 4) Update on other VCRC activities .....P. Merkel
- 15 mins **COFFEE/TEA BREAK**
- 5) Registries  
5 mins a) The VCRC Patient Contact Registry and  
5 mins The Vasculitis Patient-Powered Research Network.....P. Merkel, A. Sreih  
5 mins b) UK and Ireland Vasculitis Registry (UKIVAS).....R. Luqmani, J. Sznajd  
5 mins c) Turkish Takayasu's Arteritis Registry.....H. Direskeneli  
5 mins d) BrainWorks Database.....S. Bensler  
5 mins e) The VCRC Vasculitis Pregnancy Registry.....M. Clowse
- 15 mins 6) OMERACT Vasculitis Working Group Activities .....H. Direskeneli, G. Hatemi, P. Merkel
- 10 mins 7) GCA Ultrasound Study (TABUL).....R. Luqmani, S. Singh  
15 mins 8) Multi-centered genetic studies ..... H. Direskeneli, A. Mahr, A. Morgan, P. Merkel  
a) Current studies in AAV, GCA, TAK  
b) General discussion
- 15 mins 9) General discussion and proposals/ideas for new studies

**CLOSE**

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

## GPA 日英比較試験

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 特任助教

### 研究要旨

分担研究：ヨーロッパと日本の多発血管炎性肉芽腫症（GPA）の症状・予後の比較検討  
ANCA 関連血管炎は遺伝的背景と環境因子が絡み合って発症する疾患と考えられており、臨床像に地域差が存在する。本分担研究では GPA の日欧比較を行っている。対象は 2000 年～2012 年の間に GPA と診断された症例で、修正 ACR の基準を満たすものとした。ANCA や年齢、性別など baseline のデータ、臓器病変の分布、生命予後、腎予後、再発について、日本人 82 例とイギリス人 128 例を後ろ向きに比較検討した。現在、症例データの収集およびデータベースの作成が完了し、解析を進めている。

### A．研究目的

ANCA 関連血管炎は遺伝的背景と環境因子が絡み合って発症する疾患と考えられている。異なる遺伝的背景と環境を持った地域同士の比較で、ANCA 関連血管炎の罹患率が異なることは既にわかっているが、その臨床症状、予後等に差異があるかどうかは不明である。一方、希少疾患である ANCA 関連血管炎の臨床試験データは欧米に集中しており、我が国の診療ガイドラインにその情報を取り込むためには、その前提として両地域間の臨床像の差異を把握しておくことが必要である。そのために必要な情報を収集することが、本分担研究の目的である。また、本分担研究は European Vasculitis Society との共同研究であり、前回の難治性血管炎に関する調査研究班からの継続研究でもある。

### B．研究方法

多施設共同、国際共同の後ろ向き観察研究

である。今回の研究の対象は ANCA 関連血管炎のうちの GPA で、2000 年 1 月～2012 年 4 月の間に診断された症例とした。GPA の診断は修正 ACR 基準に合致するものとした（上気道病変、下気道病変、腎病変、生検、PR3-ANCA の 5 項目のうち 2 項目陽性）。日本のデータは「難治性血管炎に関する調査研究班」内の協力施設 16 施設、英国のデータは Cambridge 大学から収集した。評価項目は診断時の患者背景、臓器病変、臨床検査値、治療内容、生命予後・腎予後・再発に関するアウトカムとした。連続変数については U 検定で比較し、名義変数に関してはカイ 2 乗検定で比較した。

Time to event analysis については Kaplan-Meier curve を用いて解析し、Log Rank 検定で比較した。

（倫理面への配慮）参加施設は倫理審査委員会の審査を受けており、臨床研究に関する倫理指針を遵守している。

### **C. 研究結果**

日本人 82 例とイギリス人 128 例からなる解析用データベースを作成した。Preliminary な解析では、英国と比較して日本の GPA はより高齢発症で、PR3-ANCA 陽性率が低く、発症時の Cre が低く、肺病変の合併割合が高かった。治療に関しては、ステロイドの初期量に差はないものの減量の速度は日本のほうが遅いという結果であった。また、シクロフォスファミドの使用頻度は変わらないものの、日本は積算量が少なかった。5 年生存率は英国が優れていたが、無再発生存率は日本のほうが高かった。

### **D. 健康危機情報**

該当なし

### **E. 研究発表**

継続中の研究のため未発表

### **F. 知的財産権の出願・登録状況**

該当なし

## 【横断協力分科会】

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
難治性血管炎に関する調査研究班横断協力分科会分担研究平成 26 年度終了報告書

**横断協力分科会活動報告**

分科会長	高崎芳成	順天堂大学医学部 膠原病内科	教授
研究分担者	要 伸也	杏林大学第一内科 腎臓・リウマチ膠原病内科	教授
	川上民裕	聖マリアンナ医科大学 皮膚科	准教授
	杉山 斉	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科慢性腎臓病対策 腎不全治療学	教授
	竹内 勤	慶應義塾大学リウマチ内科学	教授
	土屋尚之	筑波大学医学医療系分子遺伝疫学	教授
	中岡 良和	大阪大学大学院 医学系研究科循環器内科学	助教(学内講師)
	藤井隆夫	京都大学大学院医学研究科 リウマチ性疾患制御学講座	特定教授
	本間 栄	東邦大学 医療センター大森病院 呼吸器内科	教授
研究協力者	野澤和久	順天堂大学医学部 膠原病内科	准教授

**研究要旨**

横断協力分科会は、本研究班の各分科会で検討されたガイドラインの関連機関における評価および意見を統合し、エビデンスレベルが高く、わかりやすい、整合性のある診療ガイドラインの策定をバックアップする事を目的とする。そのために、各分科会で検討されたガイドラインを定期的に評価しながら、血管炎診療に関連する学会（日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本呼吸器学会、日本皮膚科学会、etc）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。さらに上述の関連学会と協力しながら、策定されたガイドライン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。また、この活動の一環として新診療ガイドライン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の企画や講演会の開催を要請することも行う。また、難治性血管炎に関する調査研究班のホームページを作成し、研究班の活動およびそこで策定されたガイドラインを一般医ならびに国民に広く普及させることも行う。本年度はこの目的を達成するために、難病法（難病の患者に対する医療等に関する法律）に基づく新規認定疾患の診断基準、患者個人調査票および重症度基準の策定につき、関連学会との連携を取り持った。また、日本耳鼻科学会にも関連学会としての新たな参加を要請した。さらに、新事業として当調査研究班より作成されたガイドラインの使用状況や評価に関するアンケート調査も施行すること、ホームページにおける患者向けの疾患説明ページの作成を各関連部会のご助力を得て行う事を決定した。また、日本リウマチ学会の次々回の総会において、このテーマにて共同シンポジウムの開催が具体化し、他の関連学会においても同様なシンポジウムの開催を働きかける事も本分科会で決定した。

**A.研究目的**

横断協力分科会は、本研究班の各分科会で検討されたガイドラインの関連機関にお

ける評価および意見を統合し、エビデンスレベルが高く、わかりやすい、整合性のある診療ガイドラインの策定をバックアップす

る事、およびそれを一般医ならびに国民に正しく普及させる事を目的とする。

## B. 研究方法

1. 各関連学会に血管炎症候群診療ガイドライン検討委員会の設立もしくは担当委員の任命要請を行う。

2. 学会から還元された意見をとりまとめ各関連分会に報告。

3. 新診療ガイドラインの普及を目指した年次総会内の特別講演もしくはシンポジウムの企画や講演会の開催を要請する。

4. 難治性血管炎に関する調査研究班のホームページを作成し、研究班の活動およびそこで策定されたガイドラインを一般医、ならびに国民に広く普及させる。

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。

## C. 研究結果

### 1. 調査票の改訂

これまで当研究班は患者個人調査票の改訂に取り組んできたが、厚生労働省の依頼により、「今後の難病対策のあり方に関する研究」班事務局の科学院より策定された新患者調査票について日本リウマチ学会と共同でその改訂作業を実施した。

### 2. 新個人調査票、診断および重症度基準の策定

難病法（難病の患者に対する医療等に関する法律）に基づく新規認定疾患の診断基準、患者個人調査票および重症度基準の策定、巨細胞性動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、および原発性抗リン脂質抗体症候群などの新規認定疾患の診断基準、患者個人調査票および重症度基準の策定につ

き学会と協力し取り組んだ。さらに、既存の認定疾患に対する重症度基準も学会と協力して策定した。

### 3. 関連学会への協力要請

多発血管炎性肉芽腫症は、上気道症状として鼻粘膜に病変が出る場合も多く、日本耳鼻科学会も関連学会への参加を要請し、これが承認された。また、他の各関連学会に当調査研究班で作成するガイドラインをスムーズに運用してもらうために、各関連学会に委員の任命を働きかけていくことが確認された。

### 4. ホームページの作成

他の各分科会からのガイドライン作成が完了するまでの当面の作業として、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の作成を進める方針が決定した。その一環としてホームページにおける患者向けの疾患説明ページの作成を各関連部会の助力を得て行うことが承認された。

### 5. 治療ガイドラインのアンケート調査

以前に当調査研究班より作成されたガイドラインの使用状況や評価に関するアンケート調査を施行していくことが決定された。

### 6. 関連学会との共同シンポジウム

広報活動のひとつとして次々回の日本リウマチ学会総会において、このテーマにて共同シンポジウムが開催することが了承された。同様に他の関連学会においても同様なシンポジウムを開催して頂くように働きかけて行く事も本分科会で決定した。

## D. 結論

上述の活動により、本研究班の各分科会で検討されたガイドラインのエビデンスレベルを高め、わかりやすい、整合性のある診療ガイ

ガイドラインの策定を可能にすると考えられる。

さらに上述の関連学会による共同シンポジウムの開催は、専門医ならびに一般医に対し、策定されたガイドラインの普及と理解をもたらす事が大いに期待される。

また、難治性血管炎に関する調査研究班のホームページにて患者向けの疾患説明ページの作成を通して患者およびその家族、さらに一般国民に一連の疾患の正しい理解を導くことで、より良い医療の展開が期待できると信じている。

## 血管炎症候群ガイドライン作成・普及および診療成績向上に関する検討

横断的協力分科会

研究分担者 竹内 勤 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授

**研究要旨** 本分担研究では、臨床面からの観点を重視し、各種血管炎のガイドライン作成・普及に有用な調査研究ならびに診療成績向上に関する各種検討を行い、難治性血管炎診療に還元することを目的とし研究を行った。本年度は、1) 原発性血管炎症例集積、特に高安動脈炎に関する調査研究、2) 血管炎症候群患者末梢血の網羅的遺伝子発現解析情報による病態分類に焦点をあて研究をすすめた。

### A 研究目的

血管炎の病態形成には、ANCA に代表される自己抗体、炎症性細胞とそれらに発現される接着分子や細胞障害顆粒が密接に関与している。しかし、関節リウマチの TNF- $\alpha$  に代表される病態形成の鍵を握る責任分子の同定には至っていない。

キメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブが IVCY に対して非劣性である事が ANCA 関連腎血管炎で 2010 年に初めて海外で証明されたものの、病態関連分子に関する情報は不明な点が多く、有効な分子標的治療法の開発は進んでいない。

本分担研究では、臨床面からの観点を重視し、各種血管炎のガイドライン作成・普及に有用な調査研究ならびに診療成績向上に関する各種検討を行い、難治性血管炎診療に還元することを目的とし以下について行った。

#### 1) 各種血管炎のガイドライン作成・普及に有用な調査研究

血管炎症候群は希少疾患であるため、症例集積研究に重点がおかれるべきであるが、十分な情報が集積されていない現状がある。そこで、H26 年度は分担者の施設における血管炎症候群の症例コホートを作成した。さらに、大型血管炎とくに高安動脈炎について詳細に検討をおこなった。

#### 2) 診療成績向上に関する各種検討

血管炎症候群患者末梢血の網羅的遺伝子発現解析情報による病態分類を試みた。

#### 3) 難治性血管炎症例の集積

### B 研究方法

#### 1) 各種血管炎のガイドライン作成・普及に有用な調査研究

2008 年 4 月から 2013 年 12 月までの 5 年 9 ヶ月間に外来に通院もしくは入院加療のある患者を対象とし、カルテより後方視的に情報収集し解析を行った。

#### 2) 診療成績向上に関する各種検討

血管炎症候群患者末梢血の網羅的遺伝子発現解析情報による病態分類のため、血管炎症候群 23 例(男性 7、女性 16)、未治療関節リウマチ(RA)20 例(男性 4、女性 16)、健康人コントロール(HC)21 例(男性 5、女性 16)の 3 群合計 64 例を対象症例とし、これまでに DNA マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現データを取得した。このうち ANCA 関連血管炎患者(AAV)8 例および HC21 例に関して、パスウエー解析 (Gene Set Enrichment Analysis (GSEA)パスウエー解析)を行い検討した。さらに PCR アレイ法でも併せて検討を行った。

### C 研究結果

### 1) 各種血管炎のガイドライン作成・普及に有用な調査研究

当科の原発性血管炎症例集積の結果を示す。(図 1) 血管のサイズによる分類では、大型および小型血管炎が 63 例ずつと最も多かった。疾患単位別では、高安動脈炎(TAK)は 52 例で最多であり、さらに調査を行った。

原発性血管炎と診断された患者数(CHCC2012)

原発性血管炎	136
大型血管炎	63
高安動脈炎(TAK)	52
巨細胞性動脈炎(GCA)	11
中型血管炎	10
結節性多発動脈炎(PAN)	10
小型血管炎	63
顕微鏡的多発血管炎(MPA)	29
多発血管炎性肉芽腫症(GPA)	16
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)	18

表 1 原発性血管炎の患者数と CHCC2012 による亜分類

TAK 患者の平均年齢は 34.6 歳で女性は 86.5%であった。治療は副腎皮質ステロイド(88.5%)、免疫抑制薬(25%)、生物学的製剤(13.5%)が使用されていた。診断から長期にわたり観察された症例も含まれ、治療では長期ステロイド使用が認められた。

観察期間を層別化し、治療の変遷についてみると、最近は免疫抑制薬や生物学的製剤の併用が見られ、その結果としてステロイドの併用割合は低下していた。生物学的製剤の有効性は少数例ながら有効性が高く、継続投与されていた。有効症例についてはステロイドの減量への寄与も確認された。

以上より免疫抑制薬や生物学的製剤により積極的なステロイド減量ができる可能性が示唆されたが、より多い症例の蓄積や治療での評価が待たれる。

### 2) 診療成績向上に関する各種検討

血管炎症候群患者末梢血の網羅的遺伝子発現解析情報による病態分類のため、AAV8 名、HC21 名計 29 名で検討した。

AAV と HC で最も顕著な差のあるパスウェイとして、IL-6 パスウェイが抽出された。そこで、リストに含まれる IL-6 関連 18 遺伝子発現を AAV と HC で比較した。IL-6 receptor、Jak1、Jak2、Tyk2、STAT3 を含む遺伝子発現が有意に亢進していた。(図 1)

ステロイドを含む治療例を含み、全血での解析という制約があるものの、網羅的に血管炎症候群(AAV)に特徴的な末梢血遺伝子発現のプロファイルの一端を明らかにできた。今後、網羅的遺伝子発現解析情報による病態分類を行い、診療へ還元する取り組みを行う。

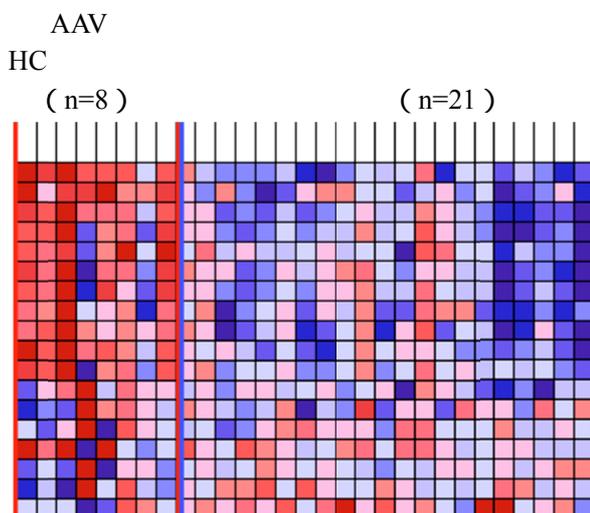


図 1 ANCA 関連血管炎患者および健常人の IL-6 関連遺伝子発現 (横軸は 29 名、縦軸は IL-6 関連 18 遺伝子を示す。赤は発現上昇、青は発現低下を示す。)

### 3) 難治性血管炎症例の集積

本研究班で行っている Remit-JAV RPGN (2 例登録)、大型血管炎前向き観察研究 (5 例登録) に症例登録を行った。

## D. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Kurasawa T, Suzuki K, Takeuchi T. Latest international comparison of clinical features in Takayasu arteritis: results from a single center

primary vasculitis cohort study in Japan: Ann Rheum Dis 2014;73(Suppl2): 1003-1004

2) Yoshimoto K, Kurasawa T, Suzuki K, Takeuchi T. Involvement of  $\alpha E\beta 7$  (CD103) in the pathogenesis of autoimmune diseases. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2014;37(3):171-5.

## 2. 学会発表

1) Kurasawa T, Suzuki K, Takeuchi T: Comprehensive analysis of primary vasculitis cohort study 16<sup>th</sup> Asia Pacific League of associations for Rheumatology (APLAR)congress, 2014 MAR 31, Cebu. Philippines

2) Suzuki K, Kurasawa T, Yoshimoto K, Takeuchi T: Peripheral blood gene expression profiling of systemic vasculitis 16<sup>th</sup> Asia Pacific League of associations for Rheumatology (APLAR)congress, 2014 MAR 31, Cebu. Philippines

3) Suzuki K, Kurasawa T, Yoshimoto K, Takeuchi T: Pathway Analysis of Peripheral Blood Transcripts of Systemic Vasculitis 第42回 日本臨床免疫学会 2014年9月、東京

4) 倉沢隆彦、太田裕一朗、鈴木勝也、竹内勤: 大型血管炎の症例集積から -高安動脈炎の課題と治療戦略-、第19回日本血管炎病理研究会、2014年10月4日、東京

5) 倉沢隆彦、太田裕一朗、鈴木勝也、竹内勤: 当院における巨細胞性動脈炎の治療成績 ~血管炎症例集積研究から~ 第25回日本リウマチ学会関東支部学術集会、2014年12月14日、横浜

## E. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamakawa N, Fujimoto M, Kawabata D, Terao C, Nishikori M, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Yoshifuji H, Ohmura K, Fujii T, Kitano T, Kondo T, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Saji H, Takaori-Kondo A, Matsuda F, Haga H, Mimori T.	A clinical, pathological, and genetic characterization of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders.	J Rheumatol	41 (2)	293-9	2014
Tanaka K, Terao C, Ohmura K, Takahashi M, Nakashima R, Imura Y, Yoshifuji H, Yukawa N, Usui T, Fujii T, Mimori T, Matsuda F.	Significant association between CYP3A5 polymorphism and blood concentration of tacrolimus in patients with connective tissue diseases.	J Hum Genet	59 (2)	107-9	2014
Terao C, Hashimoto M, Furu M, Nakabo S, Ohmura K, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Yoshifuji H, Matsuda F, Ito H, Fujii T, Mimori T.	Inverse association between air pressure and rheumatoid arthritis synovitis.	PLoS One	9 (1)	e85376	2014
Yokoyama T, Fujii T, Kondo-Ishikawa S, Yamakawa N, Nakano M, Yukawa N, Yoshifuji H, Ohmura K, Mimori T.	Association between anti-U1 ribonucleoprotein antibodies and inflammatory mediators in cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.	Lupus	23(7)	635-642	2014
Terao C, Yoshifuji H, Mimori T.	Recent advances in Takayasu arteritis.	Int J Rheum Dis	17 (3)	238-47	2014
Yamamoto N, Yamaguchi H, Ohmura K, Yokoyama T, Yoshifuji H, Yukawa N, Kawabata D, Fujii T, Morita S, Nagata S, Mimori T.	Serum milk fat globule epidermal growth factor 8 elevation may subdivide systemic lupus erythematosus into two pathophysiologically distinct subsets.	Lupus	23(4)	386-394	2014
Tsuji H, Yoshifuji H, Fujii T, Matsuo T, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Ohmura K, Sumiyoshi S, Mimori T.	Visceral disseminated varicella zoster virus infection after rituximab treatment for granulomatosis with polyangiitis.	Mod Rheumatol	27	1-7	2014
Nakajima T, Kawabata D, Nakabo S, Miyagawa-Hayashino A, Yukawa N, Yoshifuji H, Ohmura K, Fujii T, Mimori T.	Successful treatment with tocilizumab in a case of intralymphatic histiocytosis associated with rheumatoid arthritis.	Intern Med	53 (19)	2255-2258	2014

Shiheido H, Kitagori K, Sasaki C, Kobayashi S, Aoyama T, Urata K, Oku T, Hirayama Y, Yoshitomi H, Hikida M, Yoshifuji H, Mimori T, Watanabe T, Shimizu J.	Human T cells expressing BEND3 on their surface represent a novel subpopulation that preferentially produces IL-6 and IL-8.	Immun Inflamm Dis	2(1)	35-43	2014
吉藤 元.	【循環器における炎症性疾患 - 病態から診療へ - 】 高安動脈炎.	Circulation	4 (4)	61-67	2014
吉藤 元.	【臨床医のための血管炎の知識 up-to-date】《実地医家に役立つ血管炎の診療のポイント》 血管炎の診断に際し感度または特異度が高い所見.	Modern Physician	34 (9)	1052-1057	2014
寺尾 知可史, 吉藤 元, 三森 経世, 松田 文彦.	高安動脈炎疾患感受性 HLA アレルおよびアミノ酸.	日本臨床免疫学会会誌	37 (3)	166-170	2014
Nakayama A et al.	Predictors of mortality after emergency or elective repair of abdominal aortic aneurysm in a Japanese population.	Heart Vessels	29	65-70	2014
Kobayashi N et al.	Porphyromonas gingivalis promotes neointimal formation after arterial injury through toll-like receptor 2 signaling.	Heart Vessels	29	542-549	2014
Takahashi T et al.	Clinical correlation of brachial artery flow-mediated dilation in patients with systemic sclerosis.	Mod Rheumatol	24	106-111	2014
Takeda Y et al.	Endovascular Aortic Repair Increases Vascular Stiffness and Alters Cardiac Structure and Function.	Circ J	78	322-328	2014
Hara H et al.	A rare case of anomalous origin of the left anterior descending artery from the pulmonary artery.	Int J Cardiol	172	e66-68	2014
Nakayama A et al.	Coronary atherosclerotic lesions in patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm.	Heart Vessels	in press		2014
Takata M et al.	Impairment of flow-mediated dilation correlates with aortic dilation in patients with Marfan syndrome.	Heart Vessels	29	478-485	2014
Suzuki JI et al.	Incidence of periodontitis in Japanese patients with cardiovascular diseases: a comparison between abdominal aortic aneurysm and arrhythmia.	Heart Vessels	in press		2014

Suzuki J et al.	Periodontitis in cardiovascular disease patients with or without Marfan syndrome--a possible role of <i>Prevotella intermedia</i> .	PLoS One	9	e95521	2014
Suzuki J	High incidence of periodontitis in Japanese patients with abdominal aortic aneurysm.	Int Heart J	55	268-270	2014
Arita Y, Nakaoka Y*, Matsunaga T, Kidoya H, Yamamizu K, Arima Y, Hashimoto-Kataoka T, Ikeoka K, Yasui T, Masaki T, Yamamoto K, Higuchi K, Park JS, Shirai M, Nishiyama K, Yamagishi H, Otsu K, Kurihara H, Minami T, Yamauchi-Takahara K, Koh GY, Mochizuki N, Takakura N, Sakata Y, Yamashita JK, Komuro I.	Myocardium-derived angiopoietin-1 is essential for coronary vein formation in the developing heart.	Nature Communications	5	4552	2014
Park DY, Lee J, Park I, Choi D, Lee S, Song S, Hwang Y, Hong KY, Nakaoka Y, Makinen T, Kim P, Alitalo K, Hong YK, Koh GY.	Lymphatic regulator PROX1 determines Schlemm's canal integrity and identity.	J Clin Invest.	124(9)	3960-3974	2014
中岡良和	高安動脈炎の標準的治療.	Modern Physician	34(9)	1034-1039	2014
中岡良和	Neuregulin-1/ErbB シグナルの心血管系における生理機能.	医学のあゆみ	350(3)	200-206	2014
Yumura W, Kobayashi S, Suka M, Hayashi T, Ito S, Nagafuchi H, Yamada H, Ozaki S.	Assessment of the Birmingham vasculitis activity score in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: sub-analysis from a study by the Japanese Study Group for MPO-ANCA-associated vasculitis.	Mod Rheumatol	24(2)	304-309	2014
Ito S, Ogishima H, Kondo Y, Sugihara M, Hayashi T, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, Sumida T.	Early diagnosis and treatment of steroid-induced diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases.	Mod Rheumatol	24(1)	52-59	2014
Kobayashi T, Okada M, Ito S, Kobayashi D, Ishida K, Kojima A, Narita I, Murasawa A, Yoshie H.	Assessment of interleukin-6 receptor inhibition therapy on periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis and chronic periodontitis.	J Periodontol	85(1)	57-67	2014

Yokoyama T, Kobayashi T, Ito S, Yamagata A, Ishida K, Okada M, Oofusa K, Murasawa A, Yoshie H.	Comparative analysis of serum proteins in relation to rheumatoid arthritis and chronic periodontitis.	J Periodontol	85(1)	103-112	2014
Oka S, Furukawa H, Kawasaki A, Shimada K, Sugii S, Hashimoto Komiya A, Fukui N, Ito S, Nakamura T, Saisho K, Katayama M, Tsunoda S, Sano H, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S.	Protective Effect of the HLA-DRB1*13:02 Allele in Japanese Rheumatoid Arthritis Patients.	PLOS one	9(6)	e99453	2014
Ito S, Megumi Unno M, Kobayashi D, Oh K, Otani H, Abe A, Ishikawa H, Akira Murasawa A, Narita I, Nakazono K.	Dose escalation of methotrexate in rheumatoid arthritis patients.	J New Rem & Clin.	63(8)	1302-1315	2014
Kawasaki A, Furukawa H, Nishida N, Warabi E, Kondo Y, Ito S, Matsumoto I, Kusaoi M, Amano H, Suda A, Nagaoka S, Setoguchi K, Nagai T, Hirohata S, shimada K, Sugii S, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Ohno S, Katayama M, Okamoto A, Kono H, Tokunaga K, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tohma S, Tsuchiya N.	Association of functional polymorphisms in interferon regulatory factor 2 (IRF2) with susceptibility to systemic lupus erythematosus: a case-control association study.	PLOS ONE	9(10)	1-10	2014
Oh K, Ito S, Unno M, Kobayashi D, Azuma C, Abe A, Otani H, Ishikawa H, Nakazono K, Narita I, Murasawa A.	Decrease in disease activity of rheumatoid arthritis during treatment with adalimumab depends on the dose of methotrexate.	Intern Med	in press		2014
Harigai M, Mochida S, Mimura T, Koike T, Miyasaka N.	A proposal of management of rheumatic disease patients with hepatitis B virus infection receiving immunosuppressive therapy.	Mod Rheumatol.	24(1)	1月7日	2014
Nishimura K, Omori M, Sato E, Katsumata Y, Gono T, Kawaguchi Y, Harigai M, Yamanaka H, Ishigooka J.	New-onset psychiatric disorders after corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus: an observational case-series study.	J Neurol.	261(11)	2150-2158	2014

Sakai R, Cho SK, Nanki T, Koike R, Watanabe K, Yamazaki H, Nagasawa H, Amano K, Tanaka Y, Sumida T, Ihata A, Yasuda S, Nakajima A, Sugihara T, Tamura N, Fujii T, Dobashi H, Miura Y, Miyasaka N, Harigai M; For the REAL study group.	The risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors decreased over time: a report from the registry of Japanese rheumatoid arthritis patients on biologics for long-term safety (REAL) database.	Rheumatol Int.	34(12)	1729-1736	2014
Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Dobashi H, Takasaki Y, Ito S, Yamada H, Wada T, Hirahashi J, Arimura Y, Makino H.	Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study.	Arthritis Res Ther.	16(2)	R101	2014
Kawasumi H, Gono T, Kawaguchi Y, Kaneko H, Katsumata Y, Hanaoka M, Kataoka S, Yamanaka H.	IL-6, IL-8, and IL-10 are associated with hyperferritinemia in rapidly progressive interstitial lung disease with polymyositis/dermatomyositis.	Biomed Res Int.	2014	815245	2014
Gono T, Kaneko H, Kawaguchi Y, Hanaoka M, Kataoka S, Kuwana M, Takagi K, Ichida H, Katsumata Y, Ota Y, Kawasumi H, Yamanaka H.	Cytokine profiles in polymyositis and dermatomyositis complicated by rapidly progressive or chronic interstitial lung disease.	Rheumatology (Oxford).	53(12)	21962-203	2014
Sada KE, Amano K, Uehara R, Yamamura M, Arimura Y, Nakamura Y, Makino H; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan.	A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan.	Mod Rheumatol.	24(4)	640-644	2014
Katsuyama T, Sada KE, Makino H.	Current Concept and Epidemiology of Systemic Vasculitides.	Allergol Int.	Online publication		2014
Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Arimura Y, Makino H; for the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.	Issues associated with the Ministry of Health, Labour and Welfare diagnostic criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Reclassification of patients in the prospective cohort study of Remission Induction Therapy in Japanese patients with ANCA-associated vasculitides according to the MHLW criteria.	Mod Rheumatol.	Online publication		2014

勝山恵理、佐田憲映	高齢者のリウマチ性疾患 顕微鏡的多発血管炎	リウマチ科	53(1)	1-5	2014
佐田憲映、槇野博史	【血管炎】 わが国の血管炎の現状と今後の展望	日本腎臓学会誌	56(2)	65-69	2014
山村 昌弘, 佐田 憲映, 針谷 正祥, 藤井隆夫, 石津 明洋, 有村 義宏, 槇野 博史	免疫と内科疾患 その病態と治療最前線 抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎の病態と治療の最前線	日本内科学会雑誌	103(9)	2121-2129	2014
山村 裕理子, 佐田憲映	【臨床医のための血管炎の知識 up-to-date】《血管炎の診断・治療のポイント》 小型血管炎の標準治療	Modern Physician	34(9)	1040-1044	2014
Terai C, Tsutsumi T, Sakurai T, Moriguchi M, Azuma T, Kaneko M, Kawagoe M, Hoshi K, Yoshida H, Matsui T, Nakajima K, Okuyama A, Nishi E, Amano K, Ota M, Mimura T, Chino K, Aoki K, Handa Y, Hirose T, Kida I, Kobayashi S, Suzuki K, Matsuzaki T, Kuga Y.	The efficacy of mizoribine for the treatment of rheumatoid arthritis and its correlation with renal function.	Mod Rheumatol.	24(6)	892-896	2014
Yumura W, Kobayashi S, Suka M, Hayashi T, Ito S, Nagafuchi H, Yamada H, Ozaki S.	Assessment of the Birmingham vasculitis activity score in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: sub-analysis from a study by the Japanese Study Group for MPO-ANCA-associated vasculitis.	Mod Rheumatol.	24(6)	892-896	2014
公文義雄、野島 滋、木俣敬仁、小林茂人	日常臨床で経験した脊椎関節炎の骨盤部 MRI 病変	日本脊椎関節炎学会誌	6(1)	83-87	2014
谷口 義典, 井上 紘輔, 藤本 新平, 寺田典生, 辛島 尚, 執印 太郎, 公文 義雄, 有井 薫, 吉永 泰彦, 小林 茂人	膀胱癌患者における BCG 膀胱内注入療法後反応性関節炎の後ろ向き調査	日本脊椎関節炎学会誌	6(1)	55-60	2014
藤元 昭一, 小林 茂人, 鈴木 和男	【血管炎】 血管炎の疫学と分類 国際比較研究・国際的動向	日本腎臓学会誌	56(2)	80-86	2014
田村 直人, 多田 久里守, 高崎 芳成, 井上久, 小林 茂人	強直性脊椎炎の病態 炎症と骨新生について	日本脊椎関節炎学会誌	6(1)	19-26	2014

小林 茂人	全身性疾患と関連する耳鼻咽喉科疾患 ステロイド、免疫抑制剤の使い方.	日本耳鼻咽喉科学会 会報	117(9)	1233-1235	2014
小林 茂人, 木田 一成, 板津 智子, 恩田 紀更, 河井 正晶	ガイドラインに照らして考える ふつうの血管炎】(Part5)他科から皮膚血管炎はどうみられているのか(case 10) 膠原病内科からみた皮膚血管炎 身近で見つけよ!巨細胞性動脈炎(GCA)の下肢病変	Visual Dermatology	3(7)	799-801	2014
小林 茂人, 木田 一成, 多田 久里守	【内科疾患 最新の治療 明日への指針】(第6章)膠原病・免疫・アレルギー 反応性関節炎(Reiter症候群).	内科	113(6)	1369-1370	2014
小林 茂人, 多田 久里守, 木田 一成	【最新関節リウマチ学-寛解・治癒を目指した研究と最新治療-】 類縁疾患 反応性関節炎(Reiter(ライター)症候群).	日本臨床	72(3)	408-414	2014
藤元昭一、小林茂人、鈴木和男	特集：血管炎．血管炎の疫学と分類～国際比較研究・国際的動向～	日腎会誌	56	80-86	2014
Furuta S, Chaudhry AN, Hamano Y, Fujimoto S, Nagafuchi H, Makino H, Matsuo S, Ozaki S, Endo T, Muso E, Ito C, Kusano E, Yamagata M, Ikeda K, Kashiwakuma D, Iwamoto I, Westman K, Jayne D	Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis patients between Europe and Japan.	J Rheumatol	41	325-333	2014
菅野祐幸	関節リウマチにおける血管新生	日本臨床	72 巻 増刊号 3	277-279	2014
Imamoto T, Nakazawa D, Shida H, Suzuki A, Otsuka N, Tomaru U, Ishizu A.	Possible linkage between microscopic polyangiitis and thrombosis via neutrophil extracellular traps.	Clin Exp Rheumatol	32(1)	149-150	2014
Yamada Y, Tomaru U, Ishizu A, Kiuchi T, Kasahara M, Matsuno Y.	Expression of thymoproteasome subunit $\beta 5t$ in type AB thymoma.	J Clin Pathol	67(3)	276-278	2014
Hamano R, Baba T, Sasaki S, Tomaru U, Ishizu A, Kawano M, Yamagishi M, Mukaida N.	Ag and IL-2 immune complexes efficiently expand Ag-specific Treg cells that migrate in response to chemokines and reduce localized immune responses.	Eur J Immunol	44(4)	1005-1015	2014

Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, Ishizu A.	Enhanced formation and disordered regulation of NETs in MPO-ANCA-associated microscopic polyangiitis.	J Am Soc Nephrol	25(6)	990-997	2014
Yoshida T, Konno S, Tsujino I, Sato T, Ohira H, Chen F, Date H, Ishizu A, Haga H, Tanino M, Nishimura M.	Severe pulmonary hypertension in adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: The effect of sildenafil as a bridge to lung transplantation.	Internal Med	53(17)	1985-1990	2014
Sugawara H, Matsumoto T, Hotta H, Yoshida D, Kato N, Ohhata J, Ishii K, Yuda S, Murakami T, Shibata S, Ishizu A, Ooiwa H, Fujise Y, Nakata T.	Aortic valve aneurysm responsible for acute congestive heart failure and histological findings: A case report.	J Cardiol Cases	10	100-103	2014
Matsui Y, Tomaru U, Miyoshi A, Ito T, Fukaya S, Miyoshi H, Atsumi T, Ishizu A.	Overexpression of TNF- $\alpha$ converting enzyme promotes adipose tissue inflammation and fibrosis induced by high fat diet.	Exp Mol Pathol	97(3)	354-358	2014
Iinuma C, Waki M, Kawakami A, Yamaguchi M, Tomaru U, Sasaki N, Masuda S, Matsui Y, Iwasaki S, Baba T, Kasahara M, Yoshiki T, Paletta D, Herrmann T, Ishizu A.	Establishment of vascular endothelial cell-reactive type II NKT cell clone from rat model of autoimmune vasculitis.	Int Immunol	in press		
Ishihara S, Yasuda M, Ishizu A, Ishikawa M, Shirato H, Haga H.	Activating transcription factor 5 enhances radioresistance and malignancy in cancer cell.	Oncotarget	in press		
Tomaru U, Tsuji T, Kiuchi S, Ishizu A, Suzuki A, Otsuka N, Ito T, Ikeda H, Fukasawa Y, Kasahara M.	Decreased expression of a thymus-specific proteasome subunit $\beta 5t$ in Down syndrome patients.	Histopathology	in press		
中沢大悟, 西尾妙織, 外丸詩野, 渥美達也, 石津明洋	血管炎の発症機序と NETs	日本腎臓学会誌	56(2)	117-123	2014
山村昌弘, 佐田憲映, 針谷正祥, 藤井隆夫, 石津明洋, 有村義宏, 榎野博史	抗好中球細胞質抗体 ( ANCA ) 関連血管炎の病態と治療の最前線	日本内科学会雑誌	103(9)	2012-2129	2014
石津明洋	好中球細胞外トラップの異常と MPO-ANCA 関連血管炎	日本小児腎臓病学会雑誌	27(2)	81-85	2014
石津明洋	血管炎の新たなバイオマーカー	Modern Physician	34(9)	1075-1079	2014

川上民裕	「私の処方」シクロフォスファミドパルス療法 皮膚動脈炎やリウマトイド血管炎に対して	Modern Physician	34	427-428	2014
川上民裕	皮膚を主体とする血管炎と全身疾患 血液病の 皮膚病変を診る	血液フロンティア	24	687-693	2014
川上民裕	紫斑 特集 内科医のための皮疹の診かたの口 ジック	medicina	51	808-812	2014
川上民裕	羅針盤 血管炎、敬遠していませんか？	Visual Dermatology	13	747	2014
川上民裕	ガイドラインに照らして考えるふつ々の血管炎	Visual Dermatology	13	750-756	2014
岡野達郎、川上民裕	皮膚科が中心となり加療した顕微鏡的多発血管 炎	Visual Dermatology	13	792-795	2014
木村聡子、川上民裕	皮膚科が中心となり加療した好酸球性多発血管 炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss 症候群)	Visual Dermatology	13	796-798	2014
川上民裕	皮膚科診療における血管炎の Quality Indicator	Visual Dermatology	13	1122-1126	2014
川上民裕	小型血管炎の特徴と診断 特集「臨床医のための 血管炎の知識 up-to-date」	Modern Physician	34	1029-1033	2014
川上民裕	顕微鏡的多発血管炎の皮膚病変と他の血管炎の 皮膚病変との違いはあるの？ 「あなたも名医！ 見逃すと怖い血管炎 - 日常診療に潜む兆候に気 づこう！」	Jmedmook	35	148-153	2014
川上民裕	ベーチェット病	今日の治療指針	56	1112-1113	2014
Gazal S, Sacre K, Allanore Y, Teruel M, Goodall AH (The CARDIOGENICS consortium), Tohma S, Alfredsson L, Okada Y, Xie G, Constantin A, Balsa A, Kawasaki A, Nicaise P, Amos C, Rodriguez-Rodriguez L, Chiocchia G, Boileau C, Zhang J, Vittecoq O, Barnetche T, Gonzalez-Gay MA, Furukawa H, Cantagrel A, Le Loet X, Sumida T, Hurtado-Nedelec M, Richez C, Chollet-Martin S, Schaeffer T, Combe B, Khoriaty L,	Identification of secreted phosphoprotein 1 gene as a new rheumatoid arthritis susceptibility gene.	Ann Rheum Dis	Published Online First: 21st Jan 2014	doi:10.1136/annr heumdis-2013-20 4581	2014

Coustet B, El-Benna J, Siminovitch K, Plenge R, Padyukov L, Martin J, Tsuchiya N, Dieude P.					
Furukawa H, Kawasaki A, Oka S, Ito I, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Kusaoi M, Amano H, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Kono H, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Katayama M, Migita K, Suda A, Ohno S, Hashimoto H, Takasaki Y, Sumida T, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S.	Human leukocyte antigens and systemic lupus erythematosus: A protective role for the HLA-DR6 alleles DRB1*13:02 and *14:03.	PLoS ONE	9(2)	e87792. doi:10.1371/journal.pone.0087792	2014
Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Miyashita T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S.	HLA-DRB1*08:02 is associated with bucillamine-induced proteinuria in Japanese rheumatoid arthritis patients.	Biomarker Insights	9	23-28.doi: 10.4137/BMI.S13654	2014
Dang TN, Naka I, Sa-Ngasang A, Anantapreecha S, Chanama S, Wichukchinda N, Sawanpanyalert P, Patarapotikul J, Tsuchiya N, Ohashi J.	A replication study confirms the association of GWAS-identified SNPs at MICB and PLCE1 in Thai patients with dengue shock syndrome.	BMC Med Genet	15(1)	58 doi: 10.1186/1471-2350-15-58.	2014
土屋尚之	RAにおけるグランザイム B 遺伝子(GZMB)多型と関節破壊進行度との関連.	リウマチ科	51(1)	89-92	2014
土屋尚之	.関節リウマチの病因研究:概論	日本臨床	72(Suppl.3)	35-39	2014
土屋尚之	ANCA 関連血管炎の集団差と HLA.	分子リウマチ治療	7	103-106	2014

土屋尚之	はじめに(特集企画「HLAのブレイクスルー-臨床応用と疾患研究の進歩」)	医学のあゆみ	251(4)	265	2014
土屋尚之	全身性強皮症の疾患感受性遺伝子解析.	医学のあゆみ	251(8)	614-619	2014
Gorai M, Ogasawara M, Matsuki Y, Yamada Y, Murayama G, Sugisaki N, Nemoto T, Ando S, Minowa K, Kon T, Tada K, Matsushita M, Yamaji K, Tamura N, Takasaki Y	Weigting with the Lansbury articular index improves the correlation of ultrasound score with serum matrix metalloproteinase-3 level in rheumatoid arthritis patients.	Mod Rheumatol	24	315-919	2014
Yamada R, Kusaoi M, Murayama G, Yasui M, Hishinuma R, Nemoto T, Hohtatsu K, Kageyama M, Kawamoto T, Sugimoto K, Sekiya F, Kon T, Ogasawara M, Kempe K, Yamaji K, Tsuda H, Takasaki Y	Reduction in bradykinin generation during leukocytapheresis using novel cellsorba(TM) CS-180S: Effects of changing the filling solution.	J Clin Apher	29	90-96	2014
Kaneko T, Amano H, Kawano S, Minowa K, Ando S, Watanabe T, Nakano S, Suzuki J, Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y	Increased serum concentration of BAFF/APRIL and IgA2 subclass in patients with mixed connective tissue disease complicated by interstitial lung disease.	Mod Rheumatol	24	310-315	2014
Masuda H, Miyazaki T, Shimada K, Tamura N, Matsudaira R, Yoshihara T, Ohsaka H, Sai E, Matsumori R, Fukao K, Hiki M, Kume A, Kiyonagi T, Takasaki Y, Daida H	Disease duration and severity impacts on long-term cardiovascular events in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	J Cardiol	64	566-570	2014
Nakashima R, Imura Y, Hosono Y, Aeto M, Murakami A, Watanabe K, Handa T, Mishima M, Hirakata M, Takeuchi T, Fujio K, Yamamoto K, Kohsaka H, Takasaki Y, Enomoto N, Suda T, Chida K, Hisata S, Nukiwa T, Mimori T	The multicenter study of a new assay for simultaneous detection of multiple anti-aminoacyl-tRNA synthetases in myositis and interstitial pneumonia.	PLoS One	9	e85062	2014
Doe K, Nozawa K, Hiruma K, Yamada Y, Matsuki Y, Nakano S, Ogasawara M, Nakano H, Ikeda T, Ikegami T, Fujishiro M, Kawasaki M, Ikeda K, Amano H, Morimoto S, Ogawa H, Takamori K, Sekigawa I, Takasaki Y	Antibody against chromatin assembly factor-1 is a novel autoantibody specifically recognized in systemic lupus erythematosus.	Lupus	23	1031-1041	2014

Doe K, Nozawa K, Okada T, Tada K, Yamaji K, Tamura N, Takasaki Y	Usefulness of minor salivary gland biopsy in the diagnosis of IgG4-related disease: a case report.	Int J Clin Exp Pathol	7	2673-2677	2014
Suzuki S, Morimoto S, Fujishiro M, Kawasaki M, Hayakawa K, Miyashita T, Ikeda K, Miyazawa K, Yanagida M, Takamori K, Ogawa H, Sekigawa I, Takasaki Y	Inhibition of the insulin-like growth factor system is a potential therapy for rheumatoid arthritis.	Autoimmunity	inpress	1月8日	2014
Tokai N, Ogasawara M, Gorai M, Matsuki Y, Yamada Y, Murayama G, Sugisaki N, Nemoto T, Ando S, Minowa K, Kon T, Tada K, Matsushita M, Yamaji K, Tamura N, Makino S, Takasaki Y	Predictive value of bone destruction and duration of clinical remission for subclinical synovitis in rheumatoid arthritis patients.	Mod Rheumatol	inpress	1月6日	2014
高崎芳成	関節リウマチの分類基準 1987年基準から2010年基準へ.	日本医師会雑誌	142	2197-2201	2014
高崎芳成	全身性エリテマトーデス.	Keynote R・A	2	11月15日	2014
高崎芳成	レミケード(インフリキシマブ).	日経メディカル年末年始特別版 治療薬の今、未来		58-59	2014
高崎芳成	ステロイド.	カレントセラピー	32	55-59	2014
高崎芳成	関節リウマチ治療の現在 未来 薬物療法	流	308	18-29	2014
高崎芳成	リウマチ性疾患診療の現状と今後の課題	日本内科学会雑誌	103	2391-2394	2014
高崎芳成	混合性結合組織病: 抗 U1RNP 抗体.	リウマチ科	52	364-367	2014
藤井隆夫	リウマチ学: 診断と治療の進歩 .I.診断法の進歩 . 自己抗体 .	日本内科学会会誌	103	2395-2400	2014
藤井隆夫	イラストで見る・自己免疫疾患の発症機序を解き明かす鍵とは?	Mebio	31	70-81	2014
藤井隆夫	リウマチ・膠原病における分子標的治療の最前線 . CD20/CD22 .	最新医学	69	274-279	2014
Hashimoto M, Fujii T, et al	Increase of hemoglobin levels by anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) in rheumatoid arthritis.	PLoS One	9	e98202	2014

Fujita Y, Fujii T, et al	Deficient leptin signaling ameliorates systemic lupus erythematosus lesions in MRL/Mp-Faslpr mice.	J Immunol	192	979-984	2014
Ito Y, Hashioto M, Fujii T, et al	Detection of T cell responses to a ubiquitous cellular protein in autoimmune disease.	Science	346	363-368	2014
山田秀裕	全身性血管炎における血漿交換療法の意義	呼吸器内科	25(4)	362-366	2014
山田秀裕	どんな患者を診たら血管炎を疑うか？	モダンフィジシャン	34(9)	1019-1022	2014
土橋浩章	Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer.	World J Clin Oncol	10:5(3)	197-223	2014
土橋浩章	関節リウマチ患者喀痰中の抗 CCP 抗体	リウマチ科	52(2)	197-200	2014
土橋浩章	【関節リウマチの診療 身体機能障害をきたさないためのアプローチ】《RA の治療 Up-to-date》RA の関節外病変への対応	Modern Physician	34(8)	944-952	2014
土橋浩章	【最新関節リウマチ学 - 寛解・治癒を目指した研究と最新治療 - 】関節リウマチの合併症 リンパ節病変	日本臨床 最新関節リウマチ学	72 巻 増刊 3	607-611	2014
土橋浩章	【合併症を有する R A のマネージメント】慢性気道病変を伴う RA.	リウマチ科	51(3)	235-240	2014
Oku K, Amengual O, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T	An independent validation of the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score in a Japanese cohort of patients with autoimmune diseases.	Lupus	[Epub ahead of print]	[Epub ahead of print]	2014
Watanabe K, Yasuda S, Noguchi A, Horita T, Atsumi T.	Coronary and mesenteric involvement in polyarteritis nodosa.	Arthritis Rheumatol	[Epub ahead of print]	[Epub ahead of print]	2014
Kono M, Yasuda S, Stevens RL, Koide H, Kurita T, Shimizu Y, Kanetsuka Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Shimizu T, Majima T, Koike T, Atsumi T.	RasGRP4 is Aberrantly Expressed in the Fibroblast-like Synoviocytes of Patients with Rheumatoid Arthritis and Controls their Proliferation.	Arthritis Rheumatol	[Epub ahead of print]	[Epub ahead of print]	2014
Kono M, Yasuda S, Kato M, Kanetsuka Y, Kurita T, Fujieda Y, Otomo K, Horita T, Oba K, Kondo M, Mukai M, Yanai M, Fukasawa Y, Atsumi T.	Long-term outcome in Japanese patients with lupus nephritis.	Lupus	[Epub ahead of print]	[Epub ahead of print]	2014

Kurita T, Yasuda S, Oba K, Odani T, Kono M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Atsumi T	The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis.	Rheumatology (Oxford).	54(1)	39-44	2015
Kataoka H, Yasuda S, Fukaya S, Oku K, Horita T, Atsumi T, Koike T.	Decreased expression of Runx1 and lowered proportion of Foxp3(+) CD25(+) CD4(+) regulatory T cells in systemic sclerosis.	Mod Rheumatol.	25(1)	90-95	2015
Jin H, Arase N, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Saito F, Tanimura K, Matsuoka S, Ebina K, Shi K, Toyama-Sorimachi N, Yasuda S, Horita T, Hiwa R, Takasugi K, Ohmura K, Yoshikawa H, Saito T, Atsumi T, Sasazuki T, Katayama I, Lanier LL, Arase H.	Autoantibodies to IgG/HLA class II complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility.	Proc Natl Acad Sci U S A	111(10)	3787-3792	2014
Amengual O, Horita T, Binder W, Norman GL, Shums Z, Kato M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Yasuda S, Atsumi T.	Comparative analysis of different enzyme immunoassays for assessment of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies.	Rheumatol Int	34(9)	1225-1230	2014
Ishizaki J, Saito K, Nawata M, Mizuno Y, Tokunaga M, Sawamukai N, Tamura M, Hirata S, Yamaoka K, Hasegawa H, Tanaka Y.	Low complements and high titre of anti-Sm antibody as predictors of histopathologically proven silent lupus nephritis without abnormal urinalysis in patients with systemic lupus erythematosus.	Rheumatology	[Epub ahead of print]		
Takemori N, Takemori A, Ishizaki J, Hasegawa H.	Enzymatic protein digestion using a dissolvable polyacrylamide gel and its application to mass spectrometry-based proteomics.	J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.	967	36-40	2014
長谷川均、末盛浩一郎	免疫トレランス誘導性樹状細胞の誘導による自己免疫疾患の治療	臨床免疫・アレルギー科	62	469-474	2014
長谷川均、松本卓也、安川正貴	樹状細胞のトレランス誘導機能と protein kinase C	臨床免疫・アレルギー科	61	141-150	2014
長谷川均、末盛浩一郎	血管炎の発症機序	Modern Physician	34	2014-2019	2014

Miyazaki, N. Murata, Takemura, G. Okada, H. Kanamori, H. Matsumoto-Miyazaki, J. Yoshida, G. Izumi, K. Kashi, H. Niimi, K. Nishiwaki, A. Miyazaki, T. Ohno, M. Ohashi, H. Suzuki, F. Minatoguchi, S.	Expression of prorenin receptor in renal biopsies from patients with IgA nephropathy.	Int J Clin Exp Pathol	7(11)	7485-7496	2014
Mokuda, S. Miyazaki, T. Saeki, Y. Masumoto, J. Kanno, M. Takasugi, K.	Epstein-Barr virus-related MTX-LPD in rheumatoid arthritis patients exhibits a viral pattern of the CD64 and CD35 expression on neutrophils: Three case reports	Mod Rheumatol	in press		2015
Okada, H. Takemura, G. Kanamori, H. Tsujimoto, A. Goto, K. Kawamura, I. Watanabe, T. Morishita, K. Miyazaki, N. Tanaka, T. Ushikoshi, H. Kawasaki, M. Miyazaki, T. Suzui, N. Nishigaki, K. Mikami, A. Ogura, S. Minatoguchi, S.	Phenotype and physiological significance of the endocardial smooth muscle cells in human failing hearts	Circ Heart Fail	8(1)	149-155	2015
宮崎龍彦	血管炎症候群の疾患感受性	日本腎臓学会雑誌	56(2)		2014
Nakagawa T, Kumakawa K, Usami S, Hato N, Tabuchi K, Takahashi M, Fujiwara K, Sasaki A, Komune S, Sakamoto T, Hiraumi H, Yamamoto N, Tanaka S, Tada H, Yamamoto M, Yonezawa A, Ito-Ihara T, Ikeda T, Shimizu A, Tabata Y, Ito J.	A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment.	BMC Med.	12	219	2014
猪原登志子	【臨床医のための血管炎の知識 up-to-date】《血管炎 Overview》 血管炎の診断・評価に有用なバイオマーカー .	Modern Physician .	34	1011-1017	2014
猪原登志子	免疫抑制薬の臨床応用実践論(第 50 回) ANCA 関連血管炎 .	炎症と免疫	22	218-229	2014
高橋 啓	新しい血管炎分類 Chapel Hill Consensus Conference 2012	Visual Dermatology	13	758-61	2014
横内幸、大原関利章、勝碓讓児、榎本泰典、高橋 啓	川崎病冠動脈病変の病理	日本臨牀	72	1518-1521	2014

Sato K, Saji T, Kaneko T, Takahashi K, Sugi K	Unexpected pulmonary hypertensive crisis after surgery for ocular malignant melanoma	Life sciences	18	420-423	2014
Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y.	Update on etio and immunopathogenesis of Kawasaki disease	Curr Opin Rheumatol.	26	31-36	2014
Oharaseki T, Yokouchi Y, Yamada H, Mamada H, Muto S, Sadamoto K, Miura N, Ohno N, Saji T, Naoe S, Takahashi K	The role of TNF- $\alpha$ in a murine model of Kawasaki disease arteritis induced with a Candida albicans cell wall polysaccharide.	Mod Rheumatol.	24	120-128	2014
磯部光章	高安動脈炎の新しい診断法と治療法	日本内科学会雑誌	103	2131-2136	2014
高村千智、磯部光章	大型血管炎の特徴と診断。「臨床医のための血管炎の知識 Up-to-date	Modern Physician	34	1023-1028	2014
田村夏子、磯部光章	高安病.内科疾患最新の治療	内科	113	1339-1340	2014
Homma S, Sugino K, Sakamoto S	The usefulness of a disease severity staging classification system for IPF in Japan: 20 years of experience from empirical evidence to randomized control trial enrollment.	Respiratory Investigation	53	7-12	2015
Sugino K, Ishida F, Kikuchi N, Hirota N, Sano G, Sato K, Isobe K, Sakamoto S, Takai Y, Homma S	Comparison of clinical characteristics and prognostic factors of combined pulmonary fibrosis and emphysema versus idiopathic pulmonary fibrosis alone.	Respirology	19	239-245	2014
Kazuya Koyama, Go Sano, Yoshinobu Hata, Nobuyuki Shiraga, Hiroki Ota, Keishi Sugino, Kazutoshi Isobe, Susumu Sakamoto, Yujiro Takai, Satoshi Koezuka, Takashi Makino, Hajime Otsuka, Fumitomo Sato, Shuichi Sasamoto, Akira Iyoda, Atsuko Kurosaki and Sakae Homma	An anomalous unilateral single pulmonary vein associated with a bone morphogenetic protein receptor II gene mutation.	Intern Med	53	461-466	2014
Isobe K, Hata Y, Tochigi N, Kaburaki K, Kobayashi H, Makino T, Otsuka H, Sato F, Ishida F, Kikuchi N, Hirota N, Sato K, Sano G, Sugino K, Sakamoto S, Takai Y, Shibuya K, Iyoda A, Homma S	Clinical significance of BIM deletion polymorphism in non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutation.	J Thorac Oncol.	9(4)	483-7	2014

Yamamoto A, Sugino K, Kobayashi M, Hata Y, Homma S	Efficacy of nasal continuous positive airway pressure in tracheobronchomalacia.	J Med Soc Toho	61(4)	166-171	2014
Muramatsu Y, Isobe K, Sugino K, Kinoshita A, Wada T, Sakamoto S, Takai Y, Sato F, Hata Y, Wakayama M, Sibuya K, Uekusa T, Iyoda A, Homma S	Malignant pleural mesothelioma mimicking the intrapulmonary growth pattern of epithelioid hemangioendothelioma.	Pathol Intern (Letter to the Editor)	64	358-360	2014
Hirota N, Ito T, Miyazaki S, Ebina M, Homma S	Gene expression profiling of lung myofibroblasts reveals the anti-fibrotic effects of cyclosporine.	Tohoku J Exp Med	233	283-293	2014
Takai Y, Yamashiro Y, Satoh D, Fukunaga S, Kobayashi M, Sugiyama K, Hatakeyama Y, Moriyama K, Komagamine M, Takasaki Y, Homma S	Association of obstructive sleep apnea syndrome with trapezius muscle hardness.	J Med Soc Toho	61	224-231	2014
Furuta S, Chaudhry AN, Hamano Y, Fujimoto S, Nagafuchi H, Makino H, Matsuo S, Ozaki S, Endo T, Muso E, Ito C, Kusano E, Yamagata M, Ikeda K, Kashiwakuma D, Iwamoto I, Westman K, Jayne D.	Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan.	J Rheumatol.	41(2)	325-333	2014
Suzuki K, Nagao T, Itabashi M, Hamano Y, Sugamata R, Yamazaki Y, Yumura W, Tsukita S, Wang PC, Nakayama T, Suzuki K.	A novel autoantibody against moesin in the serum of patients with MPO-ANCA-associated vasculitis.	Nephrol Dial Transplant.	29(6)	1168-1177	2014
Hamano Y, Abe M, Matsuoka S, Zhang D, Kondo Y, Kagami Y, Ishigami A, Maruyama N, Tsuruta Y, Yumura W, Suzuki K.	Susceptibility quantitative trait loci for pathogenic leucocytosis in SCG/Kj mice, a spontaneously occurring crescentic glomerulonephritis and vasculitis model.	Clin Exp Immunol.	177(1)	353-365	2014
Kurasawa T, Suzuki K, Takeuchi T.	Latest international comparison of clinical features in Takayasu arteritis: results from a single center primary vasculitis cohort study in Japan	Ann Rheum Dis	73(Suppl2)	1003-1004	2014
Yoshimoto K, Kurasawa T, Suzuki K, Takeuchi T.	Involvement of $\alpha E\beta 7$ (CD103) in the pathogenesis of autoimmune diseases.	Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.	37(3)	171-175	2014
有村義宏	膠原病・血管炎.	腎と透析	76(4)	585-589	2014

有村義宏	血管炎の分類と新規病名分類.	呼吸器内科	25(4)	289-293	2014
佐藤綾,有村義宏,清水英樹,窪田沙也花,磯村杏耶,小西文晴,川嶋聡子,池谷紀子,吉原堅,駒形嘉紀,要 伸也,石井誠之,佐藤衛,山田 明	長期維持透析中に再燃した抗好球性多発血管炎性肉芽腫症 ( Churg-Strauss 症候群 ) の 1 例.	透析会誌	47(7)	453-457	2014
有村義宏	難治性血管炎の新たな治療法.	Modern Physician	34(9)	1080-1083	2014
有村義宏	急速進行性糸球体腎炎に伴う肺病変.	最新医学社	別冊 新しい 診断と治療 の ABC 85	79-87	2014
山村昌弘,佐田憲映,針谷正祥,藤井隆夫,石津明洋,有村義宏,槇野博史	1.免疫と内科疾患 - その病態と治療最前線 5 ) 抗好中球細胞質抗体 ( ANCA ) 関連血管炎の病態と治療の最前線.	日本内科学会雑誌	103(9)	2121-2129	2014
有村義宏,池谷紀子	血管炎症候群. 関節リウマチ以外の膠原病,最近の話題	日本内科学会雑誌	103(10)	2492-2500	2014
有村義宏, 川上民裕, 本間 栄, 吉藤 元	血管炎 : 最近の話題.	呼吸	33(11)	1082-1095	2014
Ando K, Ohtsu H, Uchida S, Kaname S, Arakawa Y, Fujita T; for the EVALUATE Study Group	Anti-albuminuric effect of the aldosterone blocker eplerenone in non-diabetic hypertensive patients with albuminuria: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial.	Lancet Diabetes Endocrinol	2	944-953	2014
Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, Hattori M, Kagami S	Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society.	Clin Exp Nephrol	18	4-9	2014
Igarashi T, Ito S, Sako M, Saitoh A, Hataya H, Mizuguchi M, Morishima T, Ohnishi K, Kawamura N, Kitayama H, Ashida A, Kaname S, Taneichi H, Tang J, Ohnishi M; Study group for establishing guidelines for the diagnosis and therapy of hemolytic uremic syndrome	Guidelines for the management and investigation of hemolytic uremic syndrome.	Clin Exp Nephrol	18	525-557	2014

Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, Hattori M, Kagami S	Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society.	Pediatr Int	56	1-5	2014
駒形嘉紀	血管炎のバイオマーカーが偽陽性・偽陰性を示す病態	Modern Physician	34	1058-1061	2014
磯村 杏耶, 池谷 紀子, 片岡 郁穂, 齋藤 督芸, 小路 仁, 吉原 堅, 駒形 嘉紀, 要 伸也, 有村 義宏, 山田 明, 岡野 晴子, 塩川 芳明	維持透析中に中枢神経障害を発症して診断された好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA:Churg-Strauss 症候群)の一例	関東リウマチ	47	202-208	2014
駒形嘉紀	RA 以外の膠原病に対する生物学的製剤治療の可能性：血管炎症候群	炎症と免疫	23	in press	2015

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
伊藤 聡	リウマチ性多発筋痛症の診断・治療方針	中村耕三	運動器診療 最新ガイドライン	総合医学社	東京	2012	178-181
伊藤 聡、幸田幸直	全身性エリテマトーデス(SLE)病態を理解して組み立てる	日本医療薬学会	剤師のための疾患別薬物療法 IV 免疫疾患/骨・関節疾患/血液・造血器疾患/内分泌・代謝疾患	南江堂	東京	2012	19-27
伊藤 聡	ステロイド糖尿病	技術情報協会	副作用軽減化 新薬開発	技術情報協会	東京	2012	443-444
伊藤 聡ほか	なし	日本リウマチ学会	リウマチ専門医試験 例題と解説 改訂第5版	MEDICAL VIEW 社	東京	2012	特定不可
伊藤 聡	全身性エリテマトーデスに伴う精神症状	樋口輝彦ら	今日の精神疾患治療指針	医学書院	東京	2012	492-495
伊藤 聡	特殊なケースの薬物療法 腎障害がある場合	竹内 勤	関節リウマチ治療実践バイブル	南江堂	東京	2013	178-179
伊藤 聡	喫煙—喫煙と抗 CCP 抗体	村澤 章、元木絵美	リウマチ看護パーフェクトマニュアル	羊土社	東京	2013	60
伊藤 聡	治療ガイドラインと治療の目標	村澤 章、元木絵美	リウマチ看護パーフェクトマニュアル	羊土社	東京	2013	68-74
伊藤 聡	関節リウマチの治療 内科治療 分子標的薬 抗 TNF 製剤		日本臨床 72 巻増刊号 3 最新関節リウマチ学 寛解・治癒を目指した研究と最新治療	日本臨床社	大阪	2014	446-449
伊藤 聡ほか	リウマチ専門医試験 例題と解説 改訂第6版 日本リウマチ学会編集		リウマチ専門医試験 例題と解説 改訂第6版 日本リウマチ学会編集	MEDICAL VIEW 社	東京	2014	特定不可
小林哲夫、伊藤聡、中園 清、村澤 章、吉江弘正	関節リウマチ患者における口腔ケア・歯周病治療の重要性 関節リウマチ治療中における感染症のマネジメント		関節リウマチ治療ステップアップのために	医薬ジャーナル社	大阪	2014	111-117

伊藤 聡	Q2 関節リウマチの特徴的症状を教えてください。	住田孝之	関節リウマチクリニカルクエスト 100	診断と治療社	東京	2014	3-5
伊藤 聡	Q16 関節リウマチでみられる二次性アミロイドーシスの特徴と治療法を教えてください。	住田孝之	住田孝之	診断と治療社	東京	2014	201-204
針谷正祥	抗リウマチ薬・生物学的製剤の副作用と対策	監修 山口徹、北原光夫、総編集 福井次矢、高木 誠、小室一成	今日の治療指針(私はこちら治療している)	医学書院	東京	2014	819-820
針谷正祥	寛解導入療法、グローバルな現状	槇野博史、松尾清一	ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン(2014 改訂版)	難治性血管炎に関する調査研究班・進行性腎障害に関する調査研究班	東京・名古屋	2014	65
針谷正祥	生物学的製剤概論	日本呼吸器学会生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会	生物学的製剤と呼吸器疾患診療の手引き	一般社団法人日本呼吸器学会	東京	2014	2-12
川上 民裕	血管炎の皮膚症状	岩月啓氏, 勝岡憲生, 古川福実, 川上民裕, 佐田憲映、白藤宜紀、片山治子	皮膚症状からみた血管炎診断の手引き Chapel-Hill コンセンサス会議 2012 に沿って	金原出版	東京	2014	9-12
川上 民裕	血管炎の疫学	岩月啓氏, 勝岡憲生, 古川福実, 川上民裕, 佐田憲映、白藤宜紀、片山治子	皮膚症状からみた血管炎診断の手引き Chapel-Hill コンセンサス会議 2013 に沿って	金原出版	東京	2014	13 - 15
川上 民裕	血管炎の病因	岩月啓氏, 勝岡憲生, 古川福実, 川上民裕, 佐田憲映、白藤宜紀、片山治子	皮膚症状からみた血管炎診断の手引き Chapel-Hill コンセンサス会議 2014 に沿って	金原出版	東京	2014	16 - 19

川上 民裕	血管炎の病理組織診断	岩月啓氏,勝岡憲生, 古川福実,川上民裕, 佐田憲映、白藤宜紀、 片山治子	皮膚症状からみた血管炎診断 の手引き Chapel-Hill コンセ ンサス会議 2015 に沿って	金原出版	東京	2014	37 - 43
川上 民裕	顕微鏡的多発血管炎 ( microscopic polyangiitis )	岩月啓氏,勝岡憲生, 古川福実,川上民裕, 佐田憲映、白藤宜紀、 片山治子	皮膚症状からみた血管炎診断 の手引き Chapel-Hill コンセ ンサス会議 2016 に沿って	金原出版	東京	2014	66 - 70
川上 民裕	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 ( チャーグストラウス症候群 )	岩月啓氏,勝岡憲生, 古川福実,川上民裕, 佐田憲映、白藤宜紀、 片山治子	皮膚症状からみた血管炎診断 の手引き Chapel-Hill コンセ ンサス会議 2017 に沿って	金原出版	東京	2014	76 - 80
川上 民裕	その他の鑑別疾患	岩月啓氏,勝岡憲生, 古川福実,川上民裕, 佐田憲映、白藤宜紀、 片山治子	皮膚症状からみた血管炎診断 の手引き Chapel-Hill コンセ ンサス会議 2018 に沿って	金原出版	東京	2014	119 - 125
川上 民裕	リベドを読む	宮地良樹	WHAT'S NEW in 皮膚科学 2014-2015	メディカルレビ ュー社	東京	2014	114-115
川上 民裕	リベド血管症治療の決めて：とっ ておきの治療解決法は？	宮地良樹	苦手な外来皮膚疾患 100 の解 決法 —そのとき達人はどの ような苦手皮膚疾患を克服し たか？	メディカルレビ ュー社	東京	2014	86-87
土屋尚之	環境因子と遺伝因子	槇野博史、松尾清一 編	ANCA 関連血管炎の診療ガイ ドライン ( 2014 年改訂版 )	厚生労働省 難 治性疾患克服研 究事業		2014	10-12
高崎芳成	関節リウマチの関節外病変に対す る生物学的製剤治療のエビデンス について.	住田孝之編	関節リウマチクリニカルクエ スション 100.	診断と治療社	東京	2014	194-195
藤井 隆夫	血管炎症候群	山口 徹、北原 光夫、 福井 次矢、高木 誠、 小室 一成	今日の治療指針 2014 年版	医学書院	東京	2014	791-793

藤井 隆夫	膠原病・全身性疾患 . X-7. 成人ステイル病 .	門脇 孝、小室 一成、 宮地 良樹	診療ガイドライン UP-TO-DATE 2014-2015	メディカルレビュー社	東京	2014	601-604
藤井 隆夫	関節リウマチの治療 . 分子標的薬 . CD28-B7 共刺激経路標的薬 (アバタセプト)	高碓 芳成	最新関節リウマチ学	日本臨牀社	東京	2014	461-464
山田秀裕	ANCA 関連血管炎	久保恵嗣、藤田次郎	間質性肺炎診療マニュアル (改訂第 2 版)	南江堂	東京	2014	299-301
土橋 浩章	新寛解基準の使い方		関節リウマチ治療実践バイブル	南江堂		2013	131-133
土橋 浩章	回帰性リウマチ		今日の治療指針 2013 年版	医学書院		2013	752
土橋 浩章	難治性症例に対する新たな治療法		ANCA 関連血管炎の診療ガイド ライン (2014 年改訂版)	厚生労働省 難治 性疾患克服研究事 業		2014	107-110
土橋 浩章	免疫抑制薬の使い方と副作用対応		間質性肺疾患診療マニュアル 改訂第 2 版	南江堂		2014	178-183
土橋 浩章	再発性多発軟骨炎		今日の治療指針 2014 年版	医学書院		2014	808
堀田哲也、渥美 達也	抗リン脂質抗体症候群(APS)	丸山征郎	ファーマナビゲーターDIC 編	メディカルレビュー社	東京	2014	248-257
堀田哲也、渥美 達也	自己免疫疾患	山田俊幸、大戸斉、 渥美達也、三宅幸子、 山内一由	新版 臨床免疫学 第 3 版	講談社	東京	2014	142-152
堀田哲也	アミロイドーシス	監修 山口徹、北原 光夫、総編集 福井 次矢、高木 誠、小 室一成	今日の治療指針(私はこう治 療している)	医学書院	東京	2015	720
猪原登志子	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 . 2 診断・治療に関する CQ . CQ1 ANCA 測定法の違いは ANCA 関連血管炎の診断・活動性評価に 影響するか?	松尾清一 . 厚生労働 省難治性疾患克服研 究事業進行性腎障害 に関する調査研究 班 .	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	東京医学社	東京	2014	26-28

猪原登志子	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 2014.2 診断・治療に関する CQ. CQ2 ANCA 値は RPGN を呈する ANCA 関連血管炎の治療効果・再燃の使用として有用か？	松尾清一・厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班.	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	東京医学社	東京	2014	28-32
猪原登志子	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 2014.2 診断・治療に関する CQ. CQ16 免疫グロブリン大量静注療法は、RPTN の腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか？	松尾清一・厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班.	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	東京医学社	東京	2014	69-71
田村夏子、磯部光章	治療抵抗性大動脈炎症候群日垂するアプローチ - IL-6 受容体抗体の大量投与	代田浩之	循環器疾患-治療過程で総軍する諸問題の解決法	日本医事新報社	東京	2014	257-261
落田美瑛：磯部光章	若い女性でも血管炎はあるの？大型血管炎：高安動脈炎		見逃すと怖い血管炎	日本医事新報社	東京	2014	43-50
本間 栄	特発性肺線維症.	山口 徹、北原光夫 監修	2014 今日の治療指針	医学書院	東京	2014	313-314
本間 栄(分担)	ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン(2014 年改訂版)	尾崎承一、槇野博史 編	厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班			2014	
石田文昭、本間栄(分担)	呼吸器疾患(慢性閉塞性疾患、運動誘発性喘息)		健康運動指導士養成講習会テキスト(公益財団法人 健康・体力づくり事業財団)	南江堂	東京	2014	131-136
杉野 圭史、本間 栄(分担)	検査手順と診断フローチャート.	久保恵嗣、藤田次郎 編	間質性肺疾患診療マニュアル改訂第 2 版	南江堂	東京	2014	46-50
本間 栄(分担)	Acetylcysteine 吸入療法.	久保恵嗣、藤田次郎 編	間質性肺疾患診療マニュアル改訂第 2 版	南江堂	東京	2014	184-189

坂本 晋、本間栄（分担）	特発性間質性肺炎診断と治療の手引き 改訂第2版。	門脇 孝、小室一成、宮地良樹 監修	診療ガイドライン UP-TO-DATE	メジカルレビュー社	東京	2014	97-104
坂本 晋、本間栄（分担）	特発性間質性肺炎	弦間昭彦 編	呼吸器疾患診療最新ガイドライン	総合医学社	東京	2014	118-124
佐藤啓太、本間栄（分担）	多発性筋炎/皮膚筋炎	杉山幸比古 編	全身性疾患の肺病変	最新医学社	大阪	2014	25-33
坂本 晋、本間栄（分担）	ロバの肺病変—高齢のロバに高頻度に認められる肺病変は？	塩谷隆信、千原孝司、桑平一郎、小林弘祐 編	呼吸のトリビア	中外医学社	東京	2014	119-123
濱野慶朋、湯村和子 .	第2章5) 肉芽腫の血管炎ってあるの？小型血管炎：多発血管炎性肉芽腫症	湯村和子	見逃すところい血管炎	日本医事新報社	東京	2014	76
濱野慶朋、佐々木裕子	高齢者の輸液	内田俊也	Medical Practice 2015 年臨時増刊号 病態生理と症例から学ぶ輸液ガイド	文光堂	東京	2015	In press
有村義宏	多発血管炎性肉芽腫症候群 (Wegener 肉芽腫症).		間質性肺疾患 診療マニュアル	南江堂	東京	2014	302-304
要 伸也	急速進行性腎炎症候群診療ガイドライン 2014	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）「進行性腎障害に関する調査研究」	エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群診療ガイドライン 2014	東京医学社	東京	2014	42-49, 59-64