

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 27 年度 総括・分担研究報告書

平成 28 年( 2016 年 )3 月

研究代表者

有 村 義 宏

# 目 次

.平成 27 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

### 【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(国立循環器病センター血管生理学部)	
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) 岡	
崎 貴裕(聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科) 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 1)	
2. 高安動脈炎および巨細胞性動脈炎に関する診療ガイドライン	34
小室 一成(東京大学医学部医学系研究科循環器内科学)	
3. 新規発症の高安動脈炎患者にみられる臨床像の解析	38
種本 和雄(川崎医科大学心臓血管外科学)	
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	40
中岡 良和(国立循環器病センター血管生理学部)	
5. 高安動脈炎と潰瘍性大腸炎の合併例の解析	46
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)	

## 【中】小型血管炎臨床分科会】

1. 中小型血管炎臨床分科会活動報告 ..... 50
  - 針谷 正祥(東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター)
  - 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)
  - 遠藤 知美(公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科)
  - 小川 法良(浜松医科大学第三内科)
  - 川上 純(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・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)
  - 神田 隆(山口大学大学院医学系神経内科学)
  - 岸部 幹(旭川医科大学耳鼻科) 栗
  - 原 泰之(聖路加国際病院放射線科)
  - 黒崎 敦子(公益財団法人結核予防会複十字病院・放射線診断科)
  - 小松田敦(秋田大学医学部血液・腎臓・リウマチ内科)
  - 高瀬 博(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科眼科学)
  - 竹田 慎一(黒部市民病院)
  - 田中 良哉(産業医科大学第一内科)
  - 谷口 正実(国立病院機構相模原病院アレルギー・呼吸器内科)
  - 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)  
 原淵 保明(旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学)  
 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)

## 【臨床病理分科会】

1. 臨床病理分科会活動報告	56
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 関連血管炎性中耳炎の中耳貯留液中の MPO-DNA 複合体	58
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. 皮膚筋性動脈炎において浸潤するリンパ球サブセットの検討	62
菅野 祐幸(信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学)	
4. 日本人集団における ANCA 関連血管炎の HLA-class II 遺伝子に関する研究	64
土屋 尚之(筑波大学医学医療系分子遺伝疫学)	
5. 難治性血管炎の基礎・病理学的事項に関する研究	70
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	74
----------------	----

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)  
 川上 民裕(聖マリアンナ医科大学皮膚科)  
 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. 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 …… 79  
 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)
3. 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 …… 84  
 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 …… 88  
 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(国立循環器病センター血管生理部)  
 原淵 保明(旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室) 藤井  
 隆夫(和歌山県立医科大学附属病院リウマチ膠原病内科)

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)

. 刊行物一覧 ..... 93

. プログラム・抄録

平成 27 年度 第 1 回班会議 ..... 141

平成 27 年度 第 2 回班会議 ..... 155

# ・ 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業) 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や末梢神経障害、再燃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。本研究班では、関連する学会、研究班と協力しオールジャパン体制で研究を遂行してきた。昨年度からは、特に日本医療研究開発機構(AMED)「難治性血管炎診療のエビデンス構築のための戦略的研究班」および「ANCA 関連血管炎の新規治療薬開発を目指す戦略的シーズ探索と臨床的エビデンス構築研究班」と緊密に連携し共同研究を計画・遂行してきた。

平成 27 年度、本研究班では厚生労働省より依頼のあった難病法施行後の各対象血管炎 9 疾患の疾患概要・臨床個人調査票の改訂作業を行った。

大型血管炎臨床分科会では特に高安動脈炎、巨細胞性動脈炎に関して研究班の全国的組織を利用し、前向き、後ろ向き調査を開始した。両疾患を同時期に検討するこれらの臨床研究は、我が国で初めての試みであり臨床像、治療、予後を知る上に重要である。両大型血管炎のガイドライン作成に関してはガイドラインの統一性を図るため循環器学会との合同研究で診療ガイドライン作成中である。

中・小型血管炎臨床分科会では ANCA 関連血管炎に関して、「診療ガイドライン部分」と「概説部分」の 2 つのパートから構成される ANCA 関連血管炎診療ガイドライン(全面改訂版)を作成中である。「診療ガイドライン部分」は、当研究班が GRADE 法により作成し、概説部は、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合同研究で作成中である。また、当班でこれまで施行し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。また、大型血管炎臨床分科会、循環器学会と共同し、ANCA 関連血管炎および IgA 血管炎、抗 GBM 病などの小型血管炎についてもガイドライン(概説中心)を作成中である。

臨床病理分科会では、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/回答フォームを作成し、試験運用を開始した。さらに「血管炎アトラス」改定作業を開始し、完成後に当班のホームページに掲載することを決定した。また、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 を行い、

Berden分類の有用性およびMPO-ANCA陽性多発血管炎性肉芽腫症(GPA)がPR3-ANCA陽性GPAに比べ、高齢、女性、中耳炎、間質性肺炎が多く、鼻、副鼻腔病変が少ないという特徴を示唆し得た。遺伝的背景の検討では、ヨーロッパ集団でGPAの感受性アリルと報告されているDPB1\*04:01が、日本人においてもPR3-AAVとの関連があることが明らかになった。DPB1\*04:01はヨーロッパ集団に多く日本人集団では低頻度であることより、本ハプロタイプが両集団におけるANCAサブタイプ発症率の違いに関与している可能性が示唆された。

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。GPAの国際臨床研究(英国と共同研究)では、日本のGPAは英国例と比べ、高齢発症、低いPR3-ANCA陽性率、発症時の血清クレアチニン値の低値、高い肺病変合併率などが確認された。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我が国での症例登録を開始した。また、海外の学会、研究会で本班の研究成果を発表し、血管炎研究に於いて世界で最も権威の学会のひとつである国際血管炎・ANCA学会の第18回大会東京開催決定(2017年3月25日～28日:東京大学伊藤国際学術研究センター)に貢献した。本国際学会は、本研究班の研究成果を世界に発信すると共に、我が国の難治性血管炎の診療レベル向上のために絶好の機会であり、関連する各学会・研究班の後援を得て、本班全体として積極的に参加・支援する方針である。

横断協力分科会では、ANCA関連血管炎に関する診療ガイドラインの評価・検討と普及に関して関連学会評議員へのアンケート調査を行い、本班で作成されたガイドラインの利用頻度の多いことが示された。また、免疫抑制薬やステロイド治療について診療科による意見の相違の存在が明らかになった。さらに、日本リウマチ学会など関連学会で本班との共同シンポジウムを企画・開催した。また、インターネット上に当班のホームページを開設した。<http://www.vas-mhlw.org>。今後、医家向けおよび患者向けのページを作成・充実することで、患者およびその家族、一般国民に血管炎、および血管炎内の各疾患の正しい理解を導くことが可能となり、より良い医療の展開が期待される。

上記研究の成果は、我が国の難治性血管炎の診療の質、予後改善に寄与するとともに、患者の生活の質を向上させ、さらに医療費の削減にも貢献できるものと期待される。

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(東京女子医科大学附属リウマチ痛風センター、リウマチ性疾患薬剤疫学 研究 特任教授),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(国立循環器病研究センター血管生理学部 部長),長谷川均(愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学 准教授),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),岡崎貴裕(聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 准教授(診療部長)),吉藤元(京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 院内

講師), 天野宏一(埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 教授), 伊藤聡(新潟県立リウマチセンターリウマチ科 副院長), 勝又康弘(東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 講師), 駒形嘉紀(杏林大学医学部第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科 准教授), 佐田憲映(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学講座 准教授), 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 特任講師), 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(和歌山県立医科大学附属病院リウマチ 膠原病科 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、関連する多領域の臨床医と病理医が有機的に連携し、関連する学会や厚生労働省研究班や「日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性血管炎診療のエビデンス構築のための戦略的研究班」などと緊密に連携し、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、主に大型血管炎として、高安動脈炎(Takayasu arteritis: TAK)および巨細胞性動脈炎(giant cell arteritis: GCA)、中小型血管炎として抗好中球細胞質抗体

(anti-neutrophil cytoplasmic antibody:ANCA) 関連血管炎に属する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 (好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA) に関して、これまで本研究班で施行した多施設前向き臨床試験の成果や内外の血管炎診療に関する文献的検討、新たな前向き後ろ向き研究の成果を取り入れ、質の高い診療ガイドライン作成を行う。さらに、血管炎の概念、診療ガイドラインに関して、学会での発表やホームページ作成などにより医師、国民への普及活動を推進し、我が国の血管炎の予後改善に寄与することを目的とする。

#### 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)に分け研究を行った。

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した。

##### 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、岡崎)

疫学調査は、前向き研究と後ろ向き研究を同時期に施行する。前向き研究は登録数 100

例を目標とし、登録後 3 年間調査を行う。その間に血清・血漿のサンプルの収集も施行する。後ろ向き研究は、平成 19 年から 7 年間にステロイド療法が開始もしくは再発例でステロイドまたは生物学的製剤の投与が開始となった症例の 2 年分の臨床情報を収集する。TAK 200 例、および GCA 200 例の登録を目標とする。

ガイドライン作成は、日本循環器学会と合同研究を行い、完成したガイドラインは日本循環器学会雑誌に掲載予定である。

高安動脈炎と潰瘍性大腸炎の合併例の解析(吉藤 元、寺尾知可史、中島俊樹)

全国 14 施設より TAK 470 例を集積し、TAC に合併する潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: UC) 例について、発症年齢、HLA ハプロタイプについて、診療録より臨床情報を得て解析した。

新規発症の TAK 患者にみられる臨床像の解析(種本和雄、渡部芳子)

2001~2010 年度に提出された新規発症者 TAK 臨床調査個人票のうち、記入が不明確な 574 票を除外した 1372 名分の新規登録時の個人票を用い、新規発症者にみられる臨床像、性別、発症年齢による特徴などについて検討した。

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

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) 中・小型血管炎分科会

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、天野、伊藤、勝又、駒形、佐田、土橋、中山、堀田、本間、和田) 今回作成するガイドラインは、「診療ガイドライン部分」と「概説部分」の2つのパートから構成される。「診療ガイドライン部分」は、当研究班がGRADE法により作成する。「概説部分」は、当研究班、難治性腎疾患に関する調査研究班、びまん性肺疾患に関する調査研究班の3班合同で作成する。両者を合わせて、新たな「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」として発表する。

1) 診療ガイドライン部分の作成 ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループ (パネル会議)、システマティックレビューチーム、事務局のメンバーを任命した。統括委員会はガイドライン作成手法と方針を決定した。ガイドライン作成グループは AAV 診療に関わる各科の医師、専門外の医師、ガイドライン専門家、患者代表など様々な立場の代表で構成され、クリニカルクエスチョン及びアウトカムの設定、およびシステマティックレビュー後の推奨作成を担当した。システマティックレビューチームは文献の検索と評価を行った。これらの組織は、それぞれが独立した立場で作業を実施した。

2) 概説部分の作成 難治性腎疾患に関する調査研究班、びまん性肺疾患に関する調査研究班、当班の研究代表者による会議を開催し、編集案を決定した。

## 3) 昨年度当分科会で実施した他の研究

平成 27 年度に当分科会で実施した以下の研究課題については、当研究班と合同で ANCA 関連血管炎のガイドライン作成のための研究を遂行している「日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性血管炎診療のエビデンス構築のための戦略的研究班」で実施したので、本報告書には記載していない。

- i. 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)
- ii. 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)
- iii. 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)
- iv. 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)

## 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. 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。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-ANCA 陽性 MPA/GPA と MPO-A NCA 陽性 MPA/GPA について、臓器障害の程度に違いがあるか? の2点について systematic review 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稼働させるため、依頼・回答フォーム、

運用マニュアルを作成する。

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。

皮膚筋性動脈炎において浸潤するリンパ球サブセットの検討 (菅野)

ANCA 関連血管炎を除く皮膚筋性動脈炎の 24 症例 (cutaneous arteritis (16 例), polyarteritis nodosa (5 例), rheumatoid vasculitis (3 例))について、CD3, CD4, CD8, CD20, CD56 の免疫組織化学を施行し、疾患ごと、時相ごとに検討した。

日本人集団における ANCA 関連血管炎の HLA-class II 遺伝子に関する研究 (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 468 例と、日本人健常対照群 596 例を対象とした。AAV の内訳は、European Medicines Agency (EMA)アルゴリズムに基づく分類では、MPA 285 例、GPA 92 例、EGPA56 例、分類不能血管炎 35 例、抗体特異性別では、MPO-ANCA 陽性 377 例、PR3-ANCA 陽性 62 例であった。

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。

#### 4) 国際研究分科会

(藤元、猪原、小林、濱野、古田)

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。

GPA 日英比較研究; 日本の参加施設募集を研究班全体に諮り、運営委員会を設けて症例収集に向けて検討する。申請書類および臨床記録票の作成は英国側と共同して行い、登録症例の暗号化、症例登録は当分科会が行う。倫理的妥当性は代表者が所属する各施設の倫理委員会に諮る。

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。

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、原淵)

### 1. AAV ガイドラインのアンケート調査。

1) AAV の診療機会が多い日本リウマチ学会 (925 名)、日本呼吸器学会 (631 名)、日本腎臓学会 (399 名) の評議員 (代議員) にメールを送付し、Web 上でアンケート調査を行った。2) 最も参考にしている GL を聞いた上で、各診療科により AAV 診療に対する考え方の相違の有無とそのポイントを調べた。

### 2. 難治性血管炎に関する調査研究班のホームページの立ち上げ。

3. 第 60 回日本リウマチ学会総会における日本リウマチ学会との合同シンポジウムの企画。

## C. 研究結果

平成 27 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後の各対象血管炎 9 疾患の疾患概要・診断基準・臨床個人調査票の改訂作業を各分科会で行った。以下に各分科会の結果の概略を示す。

### 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、岡崎、吉藤) 前向き研究、後ろ向き研究共に 31 施設から参加表明がある。前向き研究については、14 施設が倫理申請を終了し、4 名の患者登録がある。後ろ向き研究については、17 施設が倫理申請を終了し、データを回収中である。

合同研究班ガイドライン改訂は、各執筆予定者に 2015 年 11 月末を締め切りとして原稿を依頼中である。

また、東京大学 (小室一成、赤澤 宏) と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 (Matsumura T, Amiya E et al Heart Vessels 2015 in press) 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。

### 高安動脈炎と潰瘍性大腸炎の合併例の解析 (吉藤 元、寺尾知可史、中島俊樹)

TAK 470 例を集積例のうち 6.4% (30 例) が UC を合併していた。HLA-B\*52 保有率は TAK 単独例の 50.7% に比べ UC 合併 TAK 例で 92.6% と著しく高く ( $p = 0.00001$ )、両疾患が遺伝的背景を共有することが示唆された。京都大学医学部附属病院の UC 合併 TAK 7 例中、4 例で TAK が先に発症し、そのうち 3 例は UC の初発症状は下痢だった。3 例で UC が先に発症し、そのうち 2 例は頸部痛で TAK を発症していた。TAK に UC を合併することを確認し、遺伝学的検討より両疾患が遺伝的背景を共有することから、TAK でみられる腸管病変を UC と認識してよいと考えられた。TAK 患者で下痢持続がみられたら大腸カメラが推奨され、UC 患者で頸部痛がみられたら頸動脈エコーが推奨される。

新規発症の TAK 患者にみられる臨床像の

解析(種本和雄、渡部芳子)

女性は 83.8%で、以前の調査に比べ男性の比率が増加していた。合併症は、高血圧:39%、大動脈弁閉鎖不全:33%、大動脈瘤:15%で、性別・年齢と合併症は関連がなかった。罹患血管は、型と型が多く、約 85%は大動脈弓分枝の病変を有していた。冠動脈病変:9%、肺動脈病変:8%であったが、近年の画像診断法を用いた報告ではどちらも半数近くの患者で認められていた。若年女性で頭部や上肢の症状を呈した患者は、約 20%に過ぎなかった。中高年での発症者や男性では頭部や上肢以外の病変を有することも多く、頭痛を含め何らかの疼痛を訴える場合が多いので、性別や年齢にとらわれず本症の可能性を疑い、早期診断につなげることが重要である。

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(中岡良和)

昨年度、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)で院内倫理委員会に申請して承認を得た。これを受けて、本年度は本調査班研究の研究分担者、研究協力者の各施設で倫理委員会申請を順次進めている。これまでに 22 施設で倫理委員会での承認がなされているほか、8 施設が本調査研究参加に同意しており、2016年3月までに倫理委員会での承認がなされる予定である。

本観察研究の予想登録数は、TAK については総計 130 例がこれまで登録可能と見積もられている。内訳は、東京医科歯科大学循環器内科/膠原病リウマチ内科 19 例、京都大学医学部免疫膠原病内科 19 例、大阪大学医学部循環器内科 17 例、聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病アレルギー内科学 15 例、産業医科大学第 1 内科学 15 例、杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠

原病内科 13 例、川際医科大学心臓血管外科学 7 例、浜松医科大学第 3 内科 6 例、名古屋市立大学呼吸器免疫アレルギー内科学 6 例、埼玉医大総合医療センターリウマチ膠原病内科 5 例、島根大学医学部膠原病内科 4 例、愛媛大学血液免疫感染症内科学 3 例、東京都長寿医療センター膠原病リウマチ科 1 例)。現在、症例報告書(CRF)を TAK と GCA と

も東京医科歯科大学に一旦集積した後、TAK 分の CRF は大阪大学医学部循環器内科学へと送付して頂き、集積している。

## 2) 申・小型血管炎分科会 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、天野、伊藤、勝又、駒形、佐田、土橋、中山、堀田、本間、和田)

### 1) 診療ガイドライン部分の作成 システマティックレビュー

平成 27 年 3 月の対面会議を踏まえ、各レビューチームが Risk of bias table・図、構造化抄録、Forest plot、Summary of findings table、Evidence profile を作成した。平成 27 年 5 月に第 2 回対面会議を開催し、診療ガイドラインパネル会議ワークシートを作成した。システマティックレビュー結果を平成 27 年度第 1 回班会議中・小型血管炎臨床分科会で発表した。

### パネル会議

クリニカルクエスチョン(CQ)1 AAV の寛解導入治療はどのようなレジメンが有用か、CQ2 重篤または重症な腎障害を伴う AAV の寛解導入療法で血漿交換は有用か、CQ3 AAV の寛解維持治療はどのようなレジメンが有用か、について検討した。平成 27 年 8 月および 9 月に合計 2 回のパネル会議を開催し、診療ガイドラインパネル会議ワークシートの内容を確認

したのち、推奨案を討議した。ただし、推奨案は細部の文言に関して検討中であるため、今年度の報告書には記載していない。

ガイドライン執筆項目の決定 診療ガイドライン部分の執筆項目、執筆者、ページ数などについて、GRADE 法の解説書籍および既存のガイドラインを参考にガイドライン作成事務局が立案し、次項 2)の編集会議で決定した。

2) 概説部分の作成 当班、難治性腎疾患に関する調査研究班、

びまん性肺疾患に関する調査研究班の研究代表者による編集会議を開催し、概説部分の執筆項目、執筆者、ページ数などを決定した。

3) 出版社の選定

平成 27 年 12 月に出版社を対象に、本ガイドラインの発行に関する説明会を開催した。希望する各社が 1 月に出版案を提出し、研究代表者、当分科会長、ガイドライン作成事務局による、評価・選定を実施した。

### 3) 臨床病理分科会

(石津、川上、菅野、高橋、土屋、宮崎)

1-1. 以下の 2 つの CQ について、SR を行い、回答を作成した。

<CQ1> わが国の ANCA 関連血管炎患者について、Berden らの分類(糸球体病変の組織学的クラス分類)を適用することは有益か？

<A1> 有益である。ただし、Berden 分類の mixed type の診断には慎重を要する。

<CQ2> わが国の PR3-ANCA 陽性 MPA/GPA と MPO-ANCA 陽性 MPA/GPA について、臓器障害の程度に違いがあるか？

<A2> MPA については、ほぼ全てが

MPO-ANCA 陽性であり、PR3-ANCA 陽性例は稀であるため、比較は困難である。PR3-ANCA 陽性 GPA と MPO-ANCA 陽性 GPA には、後者に 1) 女性が多い、2) 高齢である、3) 中耳炎が多い、4) 鼻、副鼻腔病変が少ない、5) 間質性肺炎が多いといった特徴がある可能性がある。

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、依頼/回答フォーム、運用マニュアルを作成した。

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. 編集中。完成版は、横断協力分科会が作成する研究班ホームページに掲載することが、血管炎登録・ガイドライン作成・普及推進委員会で承認された。

皮膚筋性動脈炎において浸潤するリンパ球サブセットの検討(菅野)疾患、時相にかかわらず、血管壁に浸潤するリンパ球は、CD3 >> CD20, CD8 >> CD4 の傾向があった。また内膜に限局すると、CD3 陽性細胞の浸潤が優位で、CD20

陽性細胞は乏しく、陽性細胞をカウントしたところ CD4 陽性細胞に比べ CD8 陽性細胞が有意に多かった。CD56 陽性細胞はごくわずかであった。

皮膚筋性動脈炎においては、CD8 による内皮傷害の関与が推察された。

日本人集団における ANCA 関連血管炎の H LA -class II 遺伝子に関する研究(土屋

MPA ( $P=7.7 \times 10^{-4}$ , Bonferroni 補正  $P$  [Pcorr]=0.016, オッズ比 [OR]=1.56, 95% 信頼区間 [CI] 1.21-2.01) および MPO-AAV ( $P=2.1 \times 10^{-4}$ , Pcorr=0.0043, OR=1.57, 95%CI 1.24-1.98)における DRB1\*09:01 アリル頻度の有意な増加、MPA ( $P=6.3 \times 10^{-4}$ , Pcorr=0.013, OR=0.47, 95%CI 0.30-0.74) および MPO-AAV ( $P=2.3 \times 10^{-5}$ , Pcorr=4.9 $\times 10^{-4}$ , OR=0.42, 95%CI 0.28-0.64)における DRB1\*13:02 アリル頻度の有意な減少が確認された。ヨーロッパ系集団における GPA の感受性アリルである DPB1\*04:01 は、連鎖不平衡にある DRB1\*13:02 によって調整すると、日本人においても PR3-AAV との関連が検出された (corrected Padjusted=0.019, ORadjusted=3.48, 95%CI 1.55-7.78)。一方、DPB1\*04:01 は、DRB1\*13:02 との連鎖不平衡による二次的な関連により、MPO-AAV では減少を示した。PR3-AAV と MPO-AAV に対する DPB1\*04:01 の逆方向の関連と、ヨーロッパ系集団では頻度が高く日本人集団では頻度が低い DPB1\*04:01 の分泌の違いが、両集団における AAV 発症率の違いに関与している可能性が示唆された。

#### 4) 国際研究分科会

(藤元、猪原、小林、濱野、古田)

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。今回は 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。

GPA 比較研究; 昨年度に症例収集は終了し、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。解析結果の概略は以下の通りである。日本の GPA は英国と比較して、1)高齢発症、2)PR3-ANCA 陽性率が低い、3)発症時の血清クレアチニン値が低い、4)肺病変の合併割合が高い、ことが確認された。一方、5 年生存率は英国が優れていたが、無再発生存率は日本の方が高いという結果が得られている。本年度は論文がなされ、現在投稿中である。

RITAZAREM; 本試験は、リツキサソ維持療法が再発 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。2015 年 11 月現在、全世界で 37 施設が試験を開始し、これまでに全世界合計

151名の被験者が登録された。このうち121名が4ヶ月に達しランダム化された。なお、現時点では我が国からの登録症例は5症例で、4ヶ月以内に寛解に至らなかった1例を除いた4例がランダム化されている。今後の症例登録が期待されている。2015年12月までが、当初の登録期間であったが、現在延長されている。

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、原渕)

#### 1. AAV ガイドラインのアンケート調査。

12月上旬までに338名(17.3%)から回答を頂いた。所属機関の内訳は、大学病院医師が199名(58.9%)、一般病院医師が121名(35.8%)と大部分であった。また専門とする診療科は、リウマチ・膠原病内科145名(43.2%)、腎臓内科106名(31.4%)、呼吸器内科53名(15.7%)、その他34名(9.7%)であった。

3つのGLの存在についてはAAVの診療GL(2014)、エビデンスに基づく進行性腎障害診療GL(2014)、血管炎症候群の診療GL(2008)の順に認知度が高かったが、最も参考になっているGLをあげてもらくと、AAVの診療GL(2014)が最多であった(図A、63.4%)。

次に、診療に際し他科と相談したことがある医師を調べると265名であり、AAVの診療経験のある医師の84.3%を占めた。しかし他科と意見が異なると感じたことのある医師が188名(70.9%)おり、そのポイントは、免疫抑制薬の使用法(79.3%)、ステロイドの使用法(64.4%)、寛解導入プロトコール(59.0%)の順に多かった(図B)。一方で、副反応に対する考え方、難治性の考え方、疾患活動性に対する考え方はほぼ共通していた。

2. 日本リウマチ学会との共同シンポジウム 日本リウマチ学会プログラム委員会と協議の結果、4月21-23日、パシフィコ横浜にて開催される第60回日本リウマチ学会総会・学術集会において血管炎治療のガイドラインに関する班会議・日本リウマチ学会合同シンポジウムが開催されることが決定した。

#### 3. 難治性血管炎に関する調査研究班のホームページ

本分科会にて、インターネットによる情報発信への対応として当調査研究班のホームページ(<http://www.vas-mhlw.org>)を立ち上げた。今後、各疾患につき、医家向けおよび患者向けのページを早急に立ち上げる計画が進展している。それにより患者およびその家族、さらに一般国民に一連の疾患の正しい理解を導くことで、より良い医療の展開が期待できると思われる。

#### D. 健康危険情報なし

#### E. 研究発表 1. 論文発表

- 1) 有村義宏:顕微鏡的多発血管炎. 免疫症群(第2版)—その他の免疫疾患を含めて—. 別冊 日本臨床 34: 777-783, 2015.
- 2) 有村義宏:好酸球性多発血管炎性肉芽腫症. 科学評論社 63(3):239-245, 2015.
- 3) 有村義宏:ANCA 関連血管炎. 呼吸器内科 27(4):287-292, 2015.
- 4) 有村義宏:好酸球性多発血管炎性肉芽腫症. 診断と治療 103(5):649-654, 2015.
- 5) 有村義宏:好酸球浸潤と膠原病.-好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を含む. 成人病と生活習慣病 45(7):857-863, 2015.

- 6) 有村義宏 : 血管炎症候群. リウマチ科 54 (1): 31-41, 2015.
- 7) 有村義宏 : 血管炎症候群. 炎症と免疫 23 (6): 32-36, 2015 .
- 8) Hirayama K, Kobayashi M, Usui J, Arimura Y, Sugiyama H, Nitta K, Muso E, Wada T, Matsuo S and Yamagata K on behalf of the Japanese RPGN Study Group of Progressive Renal Disease. Pulmonary involvements of anti-neutrophil cyto- plasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan. *Nephrol Dial Transplant*(2015) 30:i83-i93, 2015.
- 9) Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, Kirino Y, Maejima Y, Nakaoka Y, Takahashi M, Amiya E, Tamura N, Nakajima T, Origuchi T, Horita T, Matsukura M, Kochi Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayamada S, Saito K, Wada Y, Narita I, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Ohmura K, Atsumi T, Tanemoto K, Miyata T, Kuwana M, Komuro I, Tabara Y, Ueda A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F: Takayasu arteritis and ulcerative colitis -high concurrence ratio and genetic overlap. *Arthritis Rheum.* 67(8):2226-2232, 2015.
- 10) Matsumura T, Amiya E, Tamura N, Maejima Y, Komuro I, Isobe M: A novel susceptibility locus for Takayasu arteritis in the IL12B region can be a genetic marker of disease severity. *Heart Vessels.* 2015 Mar 18. [Epub ahead of print]
- 11) Tezuka D, Haraguchi G, Inagaki H, Isobe M : Progression of thrombo- genesis in large coronary aneurysms during anticoagulant therapy in a Buerger's disease patient. *BMJ Case Reports.* 10:9945, 2013
- 12) Kato Y, Terashima M, Ohigashi H, Tezuka D, Ashikaga T, Hirao K, Isobe M : Vessel Wall Inflammation of Takayasu Arteritis Detected by Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging: Association with Disease Distribution and Activity. *publisehd on line, 2015*
- 13) 磯部光章 : 高安動脈炎の新しい診断法と治療法. *Medical Asahi* 1月号 27-29, 2016
- 14) 手塚大介、磯部光章: 高安動脈炎. *Heart View.* 11月増刊号, 70-73, 2015.
- 15) Ogata A, Atsumi T, Fukuda T, Hirabayashi Y, Inaba M, Ishiguro N, Kai M, Kawabata D, Kida D, Kohsaka H, Matsumura R, Minota S, Mukai M, Sumida T, Takasugi K, Tamaki S, Takeuchi T, Ueda A, Yamamoto K, Yamanaka H, Yoshifuji H, Nomura A: Sustainable Efficacy of Switching From Intravenous to Subcutaneous Tocilizumab Monotherapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 67(10):1354-62, 2015.
- 16) Terao C, Yoshifuji H, Nakajima T, Yukawa N, Matsuda F, Mimori T: Ustekinumab as a therapeutic option for Takayasu arteritis: from genetic findings to clinical application. *Scand J Rheumatol.* Epub ahead of print, 2015.
- 17) Kono M, Miura N, Fujii T, Ohmura K,

- Yoshifuji H, Yukawa N, Imura Y, Nakashima R, Ikeda T, Umemura S, Miyatake T, Mimori T: Authentication Analysis Using Finger-Vein Patterns in Patients with Connective Tissue Diseases-Possible Association with Vascular Disease and Seasonal Change. *PLoS One*. 10(12):e0144952, 2015.
- 18) Yoshiko Watanabe, Tetsuro Miyata, Kazuo Tanemoto: Current Clinical Features of New Patients with Takayasu Arteritis Observed From a Cross-Country Research in Japan : Age and Sex Specificity. *Circulation*. 132(18):1701-1709, 2015 Nov.
- 19) Yabumoto C, Akazawa H, Yamamoto R, Yano M, Kudo-Sakamoto Y, Sumida T, Kamo T, Yagi H, Shimizu Y, Saga-Kamo A, Naito AT, Oka T, Lee JK, Suzuki J, Sakata Y, Uejima E, Komuro I.: Angiotensin II receptor blockade promotes repair of skeletal muscle through down-regulation of aging-promoting C1q expression. *Sci Rep*. 25:14453, 2015.
- 20) Sumida T, Naito AT, Nomura S, Nakagawa A, Higo T, Hashimoto A, Okada K, Sakai T, Ito M, Yamaguchi T, Oka T, Akazawa H, Lee JK, Minamino T, Offermanns S, Noda T, Botto M, Kobayashi Y, Morita H, Manabe I, Nagai T, Shiojima I, Komuro I.: Complement C1q-induced activation of  $\beta$ -catenin signalling causes hypertensive arterial remodelling. *Nat Commun*. 26:6241, 2015.
- 21) Nakayama A, Morita H, Hayashi N, Nomura Y, Hoshina K, Shigematsu K, Ohtsu H, Miyata T, Komuro I.: Inverse Correlation Between Calcium Accumulation and the Expansion Rate of Abdominal Aortic Aneurysms. *Cir J*. In press, 2015.
- 22) Katagiri M, Takahashi M, Doi K, Myojo M, Kiyosue A, Ando J, Hirata Y, Komuro I.: Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration reflects severity of coronary artery disease in patients without heart failure and chronic kidney disease. *Heart Vessels*. In press, 2015.
- 23) Yamaguchi T, Amiya E, Watanabe M, Komuro I. Improvement of Severe Heart Failure after Endovascular Stent Grafting for Thoracic Aortic Aneurysm. *Int Heart J* 50: 682-5, 2015.
- 24) Fujita D, Takeda N, Morita H, Kato M, Nishimura H, Inuzuka R, Taniguchi Y, Nawata K, Hyodo H, Imai Y, Hirata Y, Komuro I.: A novel mutation of TGFBR2 causing Loeys-Dietz syndrome complicated with pregnancy-related fatal cervical arterial dissections. *Int J Cardiol* 201:288-90, 2015.
- 25) Takata M, Amiya E, Watanabe M, Yamada N, Watanabe A, Kawarasaki S, Ozeki A, Nakao T, Hosoya Y, Ando J, Komuro I.: The association between orthostatic increase in pulse pressure and ischemic heart disease.

- Clin Exp Hypertens. In press, 2015.
- 26) Ito M, Doi K, Takahashi M, Koyama K, Myojo M, Hosoya Y, Kiyosue A, Ando J, Noiri E, Yahagi N, Hirata Y, Komuro I.: Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts major adverse cardiovascular events after cardiac care unit discharge. *J Cardiol.* 67:184-91, 2015.
- 27) Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Uehara M, Ando J, Nagai R, Komuro I.: Relationship between serum IgG4 concentrations and atherosclerotic coronary plaques assessed by computed tomographic angiography. *J Cardiol.* In press, 2015.
- 28) Imai Y, Morita H, Takeda N, Miya F, Hyodo H, Fujita D, Tajima T, Tsunoda T, Nagai R, Kubo M, Komuro I.: A deletion mutation in myosin heavy chain 11 causing familial thoracic aortic dissection in two Japanese pedigrees. *Int J Cardiol.* 195:290-2, 2015.
- 29) Takeda N, Morita H, Fujita D, Inuzuka R, Taniguchi Y, Imai Y, Hirata Y, Komuro I.: Congenital contractural arachnodactyly complicated with aortic dilatation and dissection: Case report and review of literature. *Am J Med Genet A.* 167:Jul-82, 2015.
- 30) Matsumura T, Amiya E, Tamura N, Maejima Y, Komuro I, Isobe M.: A novel susceptibility locus for Takayasu arteritis in the IL12B region can be a genetic marker of disease severity. *Heart Vessels.* In press, 2015.
- 31) Myojo M, Takahashi M, Tanaka T, Higashikuni Y, Kiyosue A, Ando J, Fujita H, Komuro I, Hirata Y.: Midterm follow-up after retrievable inferior vena cava filter placement in venous thromboembolism patients with or without malignancy. *Clin Cardiol* 38:216-21, 2015.
- 32) 中岡良和: IL-6による肺高血圧症の病態形成の分子機構. *Pulmonary Hypertension Update.* 1:62-67, 2015.
- 33) Suemori K, Miyamoto H, Murakami S, Yamazaki H, Ishizaki J, Matsumoto T, Murakami Y, Hasegawa H, Yasukawa M.: Pulmonary Nocardiosis due to *Nocardia asiatica* in a Patient with ANCA-associated Vasculitis. *Kansenshogaku Zasshi.* 89(4): 470-5. 2015.
- 34) Suemori K, Hasegawa H, Ishizaki J, Matsumoto T, Onishi S, Sada E, Sugita A, Yasukawa M.: Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disease with Multiple Pulmonary Nodules in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med.* 54(11): 1421-5, 2015.
- 35) 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.* 54:1035-1041, 2015.
- 36) Shimada A, Kobayashi T, Ito S, Okada

- M, Murasawa A, Nakazono K, Yoshie H.: Expression of anti-*Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase immunoglobulin G and peptidylarginine deiminase-4 in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodont Res.* doi:10.1111/jre.12288, 2015.
- 37) Kojima A, Kobayashi T, Ito S, Murasawa A, Nakazono K, Yoshie H.: Tumor necrosis factor-alpha gene promoter methylation in Japanese adults with chronic periodontitis and rheumatoid arthritis. *J Periodont Res.* doi:10.1111/jre.12314, 2015.
- 38) Hirose T, Saiki R, Uemura T, Suzuki T, Dohmae N, Ito S, Takahashi H, Ishii I, Toida T, Kashiwagi K, and Igarashi K.: Increase in acrolein-conjugated immunoglobulins in saliva from patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Chim Acta.* 450:184-189, 2015.
- 39) Kobayashi T, Ito S, Kobayashi D, Kojima A, Shimada A, Narita I, Murasawa A, Nakazono K, Yoshie H.: Interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab ameliorates periodontal inflammation in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis as well as tumor necrosis factor inhibitors. *Clin Exp Dental Res.* In press, 2015.
- 40) 伊藤 聡、小林大介、成田一衛、小林哲夫、吉江弘正、村澤 章、中園 清: 当院における生物学的製剤使用時の感染症対策について トシリズマブ使用患者の選定、指導、連携を中心にー。リウマチ科。53:99-104, 2015.
- 41) 伊藤 聡: 当科におけるリウマチ・膠原病患者でのトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠(トラムセット®配合錠)の使用経験。リウマチ科。53:317-326, 2015.
- 42) 伊藤 聡、小林大介、石川 肇、村澤 章、成田一衛、中園 清: 関節リウマチの、実臨床における treat to target (T2T) 当院看護師、理学療法士の発表からー。リウマチ科。54:349-357, 2015.
- 43) 伊藤 聡、小林大介、児玉 暁、親川 知、針金健吾、阿部麻美、大谷 博、石川 肇、村澤 章、成田一衛、中園 清: 当院の関節リウマチ患者における etanercept から tocilizumab への切り替えについて - 切り替え時における prednisolone (PSL) 増量の影響。リウマチ科。54:567-574, 2015.
- 44) Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Arimura Y, Makino H; 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. 25:657-9, 2015.
- 45) Katsuyama T, Sada KE, Namba S, Watanabe H, Katsuyama E, Yamanari T, Wada J, Makino H. Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 108:273-9, 2015.
- 46) 勝山恵理、佐田憲映:【高齢者のリウマチ性疾患-診断や治療における注意点】顕微鏡的多発血管炎. *リウマチ科.* 53:1-5, 2015.
- 47) 勝山隆行、佐田憲映:新しい血管炎の概念と分類. *臨床免疫・アレルギー科.* 63:610-615, 2015.
- 48) 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.* 56:65-69, 2015.
- 49) 渡辺 晴樹, 佐田 憲映:【リウマチ医に必要な消化器疾患の最新知識】血管炎に伴う虚血性腸炎. *リウマチ科.* 53:436-440, 2015.
- 50) Katsumata Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H.: Interstitial Lung Disease with ANCA-associated Vasculitis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 9:Jun51, 2015.
- 51) Tanaka M, Koike R, Sakai R, Saito K, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Hara M, Kawaguchi Y, Tohma S, Takasaki Y, Dohi M, Nishioka Y, Yasuda S, Miyazaki Y, Kaneko Y, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Miyasaka N, Harigai M.: Pulmonary infections following immunosuppressive treatments during hospitalization worsen the short-term vital prognosis for patients with connective tissue disease-associated interstitial pneumonia. *Mod Rheumatol.* 4: 609-614, 2015.
- 52) 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.
- 53) 土橋 浩章:エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン 2014. *日本腎臓学会誌.* 57(1):139-232, 2014.
- 54) 土橋 浩章: ANCA 関連血管炎の病因・病理、診断・治療. *日本臨床 血管炎: 71 増刊号 1* : 139-232, 2013.
- 55) 中石浩己, 洲崎賢太郎, 土橋浩章: ANCA の検査法と問題点. *臨床検査* 57(3): 328-334, 2013.
- 56) 柴田悠平、堀田哲也、渥美達也: 抗リン脂質抗体等における肺血栓塞栓症. *血栓と循環.* 23(2):186-191, 2015.
- 57) 久田諒、堀田哲也、渥美達也: 原発性抗リン脂質抗体症候群. *リウマチ科* 54(1): 14-20, 2015.
- 58) 久田諒、堀田哲也: 抗リン脂質抗体症候群 -血栓症の機序について-. *リウマチ科.* 53(3): 260-266, 2015.
- 59) 服部敏之、堀田哲也: 全身性エリテマトーデス(ループス腎炎). *リウマチ科.* 54(3): 277-282, 2015.
- 60) 大村一将、堀田哲也: RA 以外の膠原

- 病に対する生物学的製剤治療の可能性：全身性エリテマトーデス。炎症と免疫。23(2): 137-141, 2015.
- 61) 堀田哲也、渥美達也：原発性抗リン脂質抗体症候群。臨床免疫・アレルギー科。68(1):15-21, 2016.
- 62) 堀田哲也：SLE と抗リン脂質抗体症候群。Monthly Book Derma。235:61-67, 2015.
- 63) 保田晋助、堀田哲也：リウマチ性多発筋痛症。日本内科学雑誌。104(10): 2157-2162, 2015.
- 64) Watanabe K, Yasuda S, Noguchi A, Horita T, Atsumi T: Coronary and mesenteric involvement in polyarteritis nodosa. Arthritis Rheumatol. 67(2): 583, 2015.
- 65) 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. 67(2):396-407, 2015.
- 66) Yasuda S, Kurita T, Horita T, Atsumi T: Comment on: The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis: reply. Rheumatology (Oxford) 54(6):1129, 2015.
- 67) Tanimura K, Jin H, Suenaga T, Morikami S, Arase N, Kishida K, Hirayasu K, Kohyama M, Ebina Y, Yasuda S, Horita T, Takasugi K, Ohmura K, Yamamoto K, Katayama I, Sasazuki T, Lanier LL, Atsumi T, Yamada H, Arase H: 2-Glycoprotein I/HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid syndrome. Blood. 125(18): 2835-2844, 2015.
- 68) Bram Rochweg, Yuan Zhang, Carlos A. Cuello Garcia, Arata Azuma, Juergen Behr, Jan L. Brozek, Harold R. Collard, William Cunningham\*, Sakae Homma, Takeshi Johkoh, Fernando J. Martinez, Jeffrey Myers, ShandraL. Protzko, Schunemann; on behalf of the ATS, ERS, JRS, and ALAT. Luca Richeldi, David Rind, Moises Selman, Arthur Theodore, Athol U. Wells, Henk Hoogsteden, and Holger J.: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. Am J Respir Med 192: e3-eo, 2015.
- 69) Isobe K, Hata Y, Tochigi N, Kaburaki K, Kobayashi H, Makino T, Otsuka H, Ishida F, Hirota N, Sano G, Sugino K, Sakamoto S, Takai Y, Shibuya K, Iyoda A, Homma S.: Usefulness of nanofluidic digital PCR arrays to quantify T790M mutation in EGFR- mutant lung adenocarcinoma. Cancer Genomics & Proteomics. 12:31-38, 2015.
- 70) Sakamoto S, Muramatsu Y, Sato K, Ishida F, Kikuchi N, Sano G, Sugino K,

- Isobe K, Homma S: Effectiveness of combined therapy with pirfenidone and inhaled N-acetylcysteine for advanced idiopathic pulmonary fibrosis: A case-control study. *Respirology* 20:445-452, 2015.
- 71) Isshiki T, Sakamoto S, Kinoshita A, Sugino K, Kurosaki A, Homma S: Recombinant human soluble thrombomodulin treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective study. *Respiration* 39:201-207, 2015.
- 72) Bando M, Sugiyama Y, Azuma A, Ebina M, Taniguchi H, Taguchi Y, Takahashi H, Homma S, Nukiwa T, Kudoh S: A prospective survey of idiopathic interstitial pneumonias in a web registry in Japan. *Respiratory Investigation* 53:51-59, 2015.
- 73) Keishi Sugino, Yasuhiko Nakamura, Takafumi Ito, Takuma Isshiki, Susumu Sakamoto, Sakae Homma: Comparison of clinical characteristics and outcomes between combined pulmonary fibrosis and emphysema associated with usual interstitial pneumonia pattern and non-usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 32:120-137, 2015.
- 74) Junya Tominaga, Fumikazu Sakai, Takeshi Johkoh, Satoshi Noma, Masanori Akira, Kiminori Fujimoto, Thomas V. Colby, Takashi Ogura, Yoshikazu Inoue, Hiroyuki Taniguchi, Sakae Homma, Yoshio Taguchi, Yukihiko Sugiyama: Diagnostic certainty of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia: The effect of the integrated clinico-radiological assessment. *European Journal of Radiology.* 2015.
- 75) Isshiki T, Sugino K, Gocho K, Furuya K, Shimizu M, Ohata T, Wada T, Isobe K, Sakamoto S, Takai Y, Homma S.: Primary antiphospholipid syndrome associated with diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary thromboembolism. *Intern Med.* 54:2029-2033, 2015.
- 76) 杉野圭史、本間 栄: ステロイド、免疫抑制剤使用を巡る経緯とガイドライン. *呼と循* 63:117-122, 2015.
- 77) 本間 栄、杉山幸比古: 特発性肺線維症に対する新規治療薬 低分子チロシンキナーゼ阻害薬ニンテダニブ (BIBF1120). *日胸* 74:193-209, 2015.
- 78) 坂本 晋、本間 栄: IPF の治療効果指標. *呼吸器内科.* 27:104-109, 2015.
- 79) 坂本 晋、本間 栄: 3つの IPF 治療 第 III 相試験が示す IPF 治療の今後. *分子呼吸器病.* 19:27-40, 2015.
- 80) 仲村泰彦、杉野圭史、後町杏子、伊豫田明、植草利公、本間 栄: 長期経過を追えた濾胞性細気管支炎を合併した関節リウマチの 1 例. *Therapeutic Research.* 36:555-556, 2015.
- 81) 坂本 晋、本間 栄: 職業と呼吸器疾患. *成人病と生活習慣病.* 45:773-779, 2015.

- 82) 杉野圭史、本間 栄：間質性肺炎 外来での管理法と紹介のタイミング。Medicina 52:1562-1564, 2015.
- 83) 杉野圭史、本間 栄：拘束性肺疾患に関連する咳。「せき」の鑑別、アプローチ、専門家の診方かた。Mebio. 32:53-58, 2015.
- 84) 坂本 晋、本間 栄：IPF の難病指定と社会的な問題。The Lung perspectives. 23:236-239, 2015.
- 85) 坂本 晋、本間 栄：IPF と虚血性心疾患。呼吸器内科。28:343-346, 2015.
- 86) 本間 栄：総括研究報告。厚生労働科学研究委託業務難治性疾患実用化研究事業びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究平成 26 年度研究報告書 p3-16, 2015.
- 87) 坂本 晋、杉野圭史、本間 栄：特発性肺線維症の進行防止におけるピルフェニドンおよびピルフェニドン+N-アセチルシステイン (NAC) 吸入併用療法に関する前向き多施設協同研究。厚生労働科学研究委託業務難治性疾患実用化研究事業びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究平成 26 年度研究報告書 p55-58, 2015.
- 88) 大島孝則、杉野圭史、仲村泰彦、一色琢磨、後町杏子、鍋木教平、磯部和順、本間 栄：CPFE 合併肺癌患者の治療別予後解析とリスク因子。厚生労働科学研究委託業務難治性疾患実用化研究事業びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究平成 26 年度研究報告書 p195-199, 2015.
- 89) 國保成暁、阿部信二、神尾孝一郎、弦間昭彦、早坂哲、竹内正弘、谷口博之、迎寛、坂東政司、本間 栄、馬場智尚、小倉高志、吾妻安良太：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法 (PMX 療法) の有効性及び安全性に関する探索的試験のプロトコール。厚生労働科学研究委託業務難治性疾患実用化研究事業びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究平成 26 年度研究報告書 p59-64, 2015.
- 90) 高橋弘毅、谷口博之、近藤康博、千葉弘文、井上義一、小倉高志、喜舎場朝雄、本間 栄：新重症度分類策定に基づく治療戦略。厚生労働科学研究委託業務難治性疾患実用化研究事業びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究平成 26 年度研究報告書 p69-72, 2015.
- 91) 谷口博之、片岡健介、近藤康博、三嶋理晃、吾妻安良太、坂東政司、井上義一、小倉高志、本間 栄：長期酸素療法導入後の特発性肺線維症患者の予後調査と予後予測因子の前向き検討 (本年度進捗)。厚生労働科学研究委託業務難治性疾患実用化研究事業びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究平成 26 年度研究報告書 p179-182. 2015.
- 92) 本間 栄：総括研究報告書。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班平成 26 年度研究報告書。P3-14, 2015.
- 93) 後町杏子、杉野圭史、中村泰彦、一色琢磨、渋谷和俊、植草利公、本間 栄：特発性上葉優位型間質性肺炎の臨床的

- 特徴-特発性肺線維症との比較-。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班平成26年度研究報告書 p145-150, 2015.
- 94) 坂東政司、吾妻安良太、本間 栄: IPF 診療ガイドラインの刊行部会。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班平成26年度研究報告書 p145-150, 2015.
- 95) 高橋弘毅、谷口博之、近藤康博、千葉弘文、井上義一、小倉高志、喜舎場朝雄、本間 栄: 特発性肺線維症のQOL改善。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班平成26年度研究報告書 p89-92, 2015.
- 96) 井上義一、小倉高志、本間 栄、高橋弘毅、杉山幸比古: 第3回間質性肺炎/肺線維症勉強会報告。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班平成26年度研究報告書 p93-98, 2015.
- 97) 土橋浩章、佐田憲映、本間 栄、針谷正祥、臼井丈一: 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。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 平成26年度総括・分担研究報告書 p71-73, 2015.
- 98) 針谷正祥、佐田憲映、土橋浩章、本間 栄、和田隆志: 中小型血管炎分科会活動報告。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 平成26年度総括・分担研究報告書 p56-61, 2015.
- 99) 本間 栄, ト部尚久, 杉野圭史: 次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子検出法を用いたARDS症例の基礎疾患検索。厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「高病原性鳥インフルエンザの診断・治療に関する国際連携研究」平成26年度総括・分担研究報告書。p23-28, 2015.
- 100) 廣田 直, 磯部和順, 杉野圭史, 本間 栄: 特発性肺線維症における筋線維芽細胞の抗アポトーシス作用とミトコンドリア品質管理について喫煙が及ぼす影響。平成26年度公益財団法人喫煙科学財団研究年報。P234-237, 2015.
- 101) Kitagawa K, Furuichi K, Sagara A, Shinozaki Y, Kitajima S, Toyama T, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Shimizu M, Kaneko S, Wada T; Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension: Risk factors associated with relapse or infectious complications in Japanese patients with microscopic polyangiitis. Clin Exp Nephrol. Epub ahead of print, 2015.
- 102) Sakai N, Wada T: T Helper 2 Cytokine Signaling in Bone Marrow-Derived Fibroblasts: A Target for Renal Fibrosis. J Am Soc Nephrol. 26:2896-8, 2015.
- 103) Hirayama K, Kobayashi M, Usui J, Arimura Y, Sugiyama H, Nitta K, Muso E, Wada T, Matsuo S, Yamagata K.: 22

- Pulmonary involvements of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan. *Nephrol Dial Transplant. Suppl 1*: i83-93, 2015.
- 104) Onishi S, Adnan E, Ishizaki J, Miyazaki T, Tanaka Y, Matsumoto T, Suemori K, Shudou M, Okura T, Takeda H, Sawasaki T, Yasukawa M, Hasegawa H.: Novel Autoantigens Associated with Lupus Nephritis. *PLoS One*. 10(6): e0126564, 2015.
- 105) Nakata H, Miyazaki T, Iwasaki T, Nakamura A, Kidani T, Sakayama K, Masumoto J, Miura H.: Development of tumor-specific caffeine-potentiated chemotherapy using a novel drug delivery system with Span 80 nano-vesicles. *Oncology reports*. 33(4): 1593-1598, 2015.
- 106) Mokuda S, Miyazaki T, Ubara Y, Kanno M, Sugiyama E, : CD1a(+) survivin(+) dendritic cell infiltration in dermal lesions of systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 17:275, 2015.
- 107) Mokuda S, Miyazaki T, Ito Y, Yamasaki S, Inoue H, Guo Y, Kong WS, Kanno M, Takasugi K, Sugiyama E, Masumoto J.: The proto-oncogene survivin splice variant 2B is induced by PDGF and leads to cell proliferation in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Scientific reports* 5:9795, 2015.
- 108) Kawashima M, Usui T, Okada H, Mori I, Yamauchi M, Ikeda T, Kajita K, Kito Y, Miyazaki T, Fujioka K, Ishizuka T, Morita H.: TAFRO syndrome: 2 cases and review of the literature. *Modern rheumatology*. In Press. 2015
- 109) Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, Miyazaki T, Ideta T, Kochi T, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shimizu M, Moriwaki H.: Impact of serum glycosylated *Wisteria floribunda* agglutinin-positive Mac-2 binding protein levels on liver functional reserves and mortality in patients with liver cirrhosis. *Hepatology Research*. In press, 2015.
- 110) Adachi Y, Mizutani Y, Shu E, Kanoh H, Miyazaki T, Seishima M.: Eosinophilic fasciitis associated with myositis. *Case Reports in Dermatology*. 7(1):79-83, 2015.
- 111) Tokuzumi M, Fujisawa T, Shu E, Kanoh H, Saigo C, Miyazaki T, Hamaguchi Y, Seishima M.: Anti-SRP Antibody-positive Myopathy with Universal Alopecia and Multiple Vitiligo. *Acta dermato-venereologica*. 85(4):497-498, 2015.
- 112) 一萬田正二郎、神宮邦彦、佐野健司、菅野祐幸: segmental arterial mediolysis が疑われる胆嚢動脈の壁破綻により肝漿膜下血腫を来した1剖検例. *診断病理* 32(4): 303-306, 2015.
- 113) Nakamura Y, Suzuki R, Mizuno T, Abe K, Chiba S, Horii Y, Tsuboi J, Ito S, Obara W, Tanita T, Kanno H, Yamauchi K.: Therapeutic implication of

- genetic variants of IL13 and STAT4 in airway remodelling with bronchial asthma. *Clinical and Experimental Allergy*. In press, 2015.
- 114) 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*. 27(2):105-114, 2015.
- 115) Ishihara S, Yasuda M, Ishizu A, Ishikawa M, Shirato H, Haga H.: Activating transcription factor 5 enhances radioresistance and malignancy in cancer cell. *Oncotarget*. 6(7):4602-4614, 2015.
- 116) Yamada Y, Tomaru U, Ishizu A, Ito T, Kiuchi T, Ono A, Miyajima S, Nagai K, Higashi T, Matsuno Y, Dosaka-Akita H, Nishimura M, Miwa S, Kasahara M.: Decreased proteasomal function accelerates cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in mice. *Lab Invest*. 95(6):625-634, 2015.
- 117) 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 5t in Down syndrome patients. *Histopathology*. 67(2):235-244, 2015.
- 118) Iwasaki S, Suzuki A, Fujisawa T, Sato T, Shirai S, Kamigaki M, Otsuka N, Tomaru U, Ishizu A.: Fatal cardiac small vessel involvement in ANCA-associated vasculitis: an autopsy case report. *Cardiovasc Pathol*. 24(6):406-410, 2015.
- 119) Kawakami T, Yoon SY, Takeuchi S, Soma Y, Kuroha S, Yoshida S, Shida H, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A.: Novel monoclonal antibodies that recognize both rat and mouse phosphatidylserine/ prothrombin complexes. *Mod Rheumatol*. In press, 2015.
- 120) Nakazawa D, Shida H, Kusunoki Y, Miyoshi A, Nishio S, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A.: The responses of macrophages in interaction with neutrophils that undergo NETosis. *J Autoimmun*. In press, 2015.
- 121) 中沢大悟, 石津明洋: 特集「腎と免疫」 各論「ANCA 関連腎炎」. *腎と透析*. 78(5): 727-732, 2015.
- 122) 石津明洋: 特集「膠原病研究アップデート」 .血管炎症候群 .アレルギー・免疫 22(12): 1740-1747, 2015.
- 123) 志田玄貴, 石津明洋: 特集「ANCA 関連血管炎 (AAV)」 MPO-ANCA による血管傷害のメカニズム . *リウマチ科*. 54(6): 581-585, 2015
- 124) Kawakami T, Okano T, Takeuchi S, Kimura S, Soma Y: Complete resolution of refractory cutaneous arteritis by intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Int J Dermatol*. 54:e323-e325, 2015.
- 125) Kawakami T, Yoon SY, Takeuchi S,

- Soma Y, Kuroha S, Yoshida S, Shida H, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A.: Novel monoclonal antibodies that recognize both rat and mouse phosphatidylserine/ prothrombin complexes. *Mod Rheumatol*.29:1-2, 2015.
- 126) Kawakami T, Takeuchi S, Okano T, Inoue H, Soma Y: Therapeutic effect of autologous platelet-rich plasma on recalcitrant cutaneous ulcers in livedoid vasculopathy. *J Am Acad Dermatol Case Reports* 1:310-311, 2015.
- 127) 藤本学, 浅野善英, 石井貴之, 小川文秀, 川上民裕, 小寺雅也, 浅井純, 岩田洋平: 膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍の治療アルゴリズム. *Monthly Book Derma*.226: 71-77, 2015.
- 128) 川上民裕: 「診療の秘訣」皮膚血管炎アルゴリズム “川上アルゴリズム” の原点. *Modern Physician* 35:351-352, 2015.
- 129) 川上民裕: 皮膚症状を呈するなじみのない血管炎 なじみのない皮膚疾患を見逃さないコツ. *Monthly Book Derma*. 228: 39-46, 2015.
- 130) 川上民裕: クリオグロブリン定性試験の方法を教えてください スキルアップのためのQ&A. *皮膚アレルギーフロンティア*. 13:50,2015.
- 131) 川上民裕: 若手医師のためのエキスパートセミナー 血管炎 + 論文作成のコツ. *日臨皮会誌*. 32:51-54, 2015.
- 132) 川上民裕: 血管炎における抗凝固療法. *日本医事新報*. 4747:59-60, 2015.
- 133) 川上民裕: 採血後の青あざの機序. *日本医事新報*. 4751:63, 2015.
- 134) 川上民裕: IgA 血管炎の腎病変 (最近の話題) .*皮膚病診療*. 37:641-648, 2015.
- 135) 川上民裕: これが血管とリンパ管の像だ! 皮膚かたちアトラス. *Visual Dermatology*. 14:1164-1165, 2015.
- 136) 川上民裕: 皮膚型結節性多発動脈炎 免疫症候群 ( ) その他の免疫疾患を含めて. *日本臨床*. 別 34:766-771, 2015.
- 137) 川上民裕: IgA 血管炎 (旧名 Henoch- Schönlein 紫斑病) 免疫症候群 ( ) その他の免疫疾患を含めて. *日本臨床*. 別 34: 799-803, 2015.
- 138) 川上民裕: 血管炎 全身性強皮症とその鑑別疾患より 早期に正確に診断するために. *Visual Dermatology*.15:72-73, 2016.
- 139) 川上民裕: 「私の処方」リウマトイド血管炎 (悪性関節リウマチ) . *Modern Physician* 36:77, 2016.
- 140) Furukawa H, Oka S, Shimada K, Masuo K, Nakajima F, Funano S, Tanaka Y, Komiya A, Fukui N, Sawasaki T, Tadokoro K, Nose M, Tsuchiya N, Tohma S.: Autoantibody profiles in collagen disease patients with interstitial lung disease (ILD): Antibodies to major histocompatibility complex class I-related chain A (MICA) as markers of ILD. *Biomarker Insights*. 10: 63-73 doi: 10.4137/BMIMI.S28209. 2015.
- 141) Tsuchiya N, Ohashi J.: Editorial:

- Human immune system diversity and its implications in diseases. *J Hum Genet.* 60(11): 655-656; doi:10.1038/jhg.2015.101, 2015.
- 142) Furukawa H, Oka S, Shimada K, Tsuchiya N, Tohma S.: Genetics of interstitial lung disease: Vol de Nuit (Night Flight). *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine.* 95(S1): 1-7 doi: 10.4137/ CCRPRPM.S23283. 2015.
- 143) 土屋尚之: 膠原病および類縁疾患のゲノム解析の現況 ~ GWAS および post GWAS ~ . *リウマチ科* 54(4): 473-479, 2015.
- 144) 土屋尚之、川崎綾、岡笑美、古川宏: リウマチ・膠原病とHLA. *MHC.*22(2): 74-83, 2015.
- 145) Fujimoto S, Kobayashi S, Suzuki K: Epidemiology and classification of vasculitis-international comparative study and latest international trend. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 56;80-86, 2014 昨年度未報告分.
- 146) 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.* 24: 304-309, 2014 昨年度未報告分.
- 147) 小林 茂人: 強直性脊椎炎【脊椎関節炎の病態・診断・治療】. *分子リウマチ治療.*8:184-190, 2015.
- 148) 小林茂人: 【ロコモティブシンドロームのすべて】ロコモティブシンドロームを構成する疾患 関節リウマチとその関連疾患 その他のリウマチ性疾患. *日本医師会雑誌* 144:S214-S216, 2015.
- 149) 小林 茂人, 木田 一成: 【高齢者のリウマチ性疾患-診断や治療における注意点】 巨細胞性動脈炎. *リウマチ科.*53:39-46, 2015.
- 150) 小林 茂人, 木田 一成: 反応性関節炎 (ReA)(ライター症候群) 日本臨床別冊 新領域別症候群シリーズ No.34 免疫症候群 第2版. 34:694-697, 2015.
- 151) Kuroda Y, Asada R, So K, Yonezawa A, Nankaku M, Mukai K, Ito-Ihara T, Tada H, Yamamoto M, Murayama T, Morita S, Tabata Y, Yokode M, Shimizu A, Matsuda S, Akiyama H. A pilot study of regenerative therapy using controlled release of recombinant human fibroblast growth factor for patients with pre-collapse osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop.* [Epub ahead of print] 2015 Dec 29
- 152) Kumagai M, Marui A, Tabata Y, Takeda T, Yamamoto M, Yonezawa A, Tanaka S, Yanagi S, Ito-Ihara T, Ikeda T, Murayama T, Teramukai S, Katsura T, Matsubara K, Kawakami K, Yokode M, Shimizu A, Sakata R.: Safety and efficacy of sustained release of basic fibroblast growth factor using gelatin hydrogel in patients with critical limb ischemia.

- Heart Vessels [Epub ahead of print]  
2015 Apr 11.
- 153) 猪原 登志子, 藤元 昭一, 鈴木 和男, 遠藤 知美, 武曾 惠理: 【血管炎症候群とアフェレシス】 ANCA 関連血管炎に対するアフェレシス療法 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. 日本アフェレシス学会雑誌. 34(2):120-125, 2015.
- 154) 猪原 登志子: 【臨床研究・臨床試験の信頼性確保への取り組み】 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(疫学・臨床研究統合指針)の概要. 薬理と治療. 48(Suppl 1):s11-s21, 2015.
- 155) 杉原 毅彦, 伊賀 祥子, 濱野 慶朋, 武村 拓也, 山田 浩和, 新井 富生, 荒木 厚: 関節リウマチ, 片側性滲出性胸膜炎の治療中に, 肺炎で死亡した 1 例. 内科 116(2):310-318, 2015.
- 156) 瀧川 正紀, 増富 裕文, 島崎 良知, 濱野 慶朋, 石井 敏浩, 森 淑子, 石神 昭人: 日本薬学会年会要旨集. 135 年会 4 号 138, 2015.
- 157) 濱野 慶朋, 佐野 夏帆, 丸山 直記, 湯村 和子, 鈴木 和男: MPO-ANCA 関連血管炎自然発症モデル SCG/Kj マウスにおける腎炎関連遺伝子の解析. 日本腎臓学会誌. 57(3):600, 2015.
- 158) 濱野 慶朋, 湯村 和子: 老年医学からみた透析医療 老年医学のあゆみと現状 サルコペニア/フレイルティと透析医療の今日の問題. 臨床透析. 31(10):1219-1224, 2015.
- 159) Masayoshi Harigai, Takao Fujii, Yoshinari Takasaki, Koichi Amano, Shouichi Fujimoto, Eri Muso, Yohko Murakawa, Yoshihiro Arimura, Hirofumi Makino, and for the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Different responses to treatment across classified diseases and severities in Japanese patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: a nationwide prospective inception cohort study. *Arthritis Res Ther.* 17:305, 2015
- 160) Motomu Hashimoto, Toru Yamazaki, Masahide Hamaguchi, Takeshi Morimoto, Masashi Yamori, Keita Asai, Yu Isobe, Moritoshi Furu, Hiromu Ito, Takao Fujii, Chikashi Terao, Masato Mori, Takashi Matsuo, Hiroyuki Yoshitomi, Keiichi Yamamoto, Wataru Yamamoto, Kazuhisa Bessho, and Tsuneyo Mimori: Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in preclinical stage of arthritis patients. *PLoS One.* 10: e0122121, 2015.
- 162) 川嶋 聡子, 要 伸也: 全身性自己免疫疾患、血管炎症候群: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 in 免疫症候群. 日本臨床別冊新領域別症候群シリーズ 免疫症候群第 2 版. 34:790-794, 2015.
- 163) 要 伸也: 急速進行性糸球体腎炎と ANCA 関連血管炎の最新治療. 医薬ジャーナル. 51:81-86, 2015.
- 164) 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*.25: 540-545, 2015.
- 165) Doe K, Nozawa K, Hirai T, Tsushima H, Hayashi E, Hiruma K, Ando S, Nakano S, Kon T, Amano H, Yamaji K, Tamura N, Takasaki Y: Second-to-fourth Digit Ratio in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*.42:826-828, 2015.
- 166) Nakano S, Morimoto S, Suzuki S, Tsushima H, Yamanaka K, Sekigawa I, Takasaki Y: Immunoregulatory role of IL-35 in T cells of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 54:1498-1506, 2015.
- 167) Yamazaki H, Sakai R, Koike R, Miyazaki Y, Tanaka M, Nanki T, Watanabe S, Yasuda S, Kurita T, Kaneko Y, Tanaka Y, Nishioka Y, Takasaki Y, Nagasaka K, Nagasawa H, Tohma S, Dohi M, Sugihara T, Sugiyama H, Kawaguchi Y, Inase N, Ochi S, Hagiyaama H, Hitoshi K, Miyasaka N, Harigai M, for the PREVENT Study Group: Assessment of Risks of Pulmonary Infection During 12 Months Following Immunosuppressive Treatment for Active Connective Tissue Diseases:A Large-scal Prospective Cohort Study. *J Rheumatol*.42:614-622, 2015.
- 168) Ishiyama K, Yashiro T, Nakano N, Kasakura K, Miura R, Hara M, Kawai F, Maeda K, Tamura N, Okumura K, Ogawa H, Takasaki Y, Nishiyama C: Involvement of PU.1 in NFATc1 promoter function in osteoclast development. *Allergol Int*. 64:241-247, 2015.
- 169) Honda D, Tsueshita K, Ohsawa I, Miyashita T, Inoshita H, Shimamoto M, Horikoshi S, Motimoto S, Takasaki Y, Tomino Y: Clinical Significance of Renal Interstitial Fibrosis in Patients with Lupus Nephritis. *Juntendo Mde J*. 61:418-428, 2015.
- 170) Matsuki Y, Atsumi T, Yamaguchi K, Hisano M, Arata N, Oku K, Watanabe N, Sago H, Takasaki Y, Murashima A: Clinical features and pregnancy outcome in antiphospholipid syndrome patients with history of severe pregnancy complications. *Mod Rheumatol*. 25:215-218, 2015.
- 171) Tanaka M, Koike R, Sakai R, Saito K, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Hara M, Kawaguchi Y, Tohma S, Takasaki Y, Dohi M, Nishioka Y, Yasuda S, Miyazaki Y, Kaneko Y, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Miyasaka N, Harigai M: Pulmonary infections following immunosuppressive treatments during hospitalization worsen the short-term vital prognosis for patients with connective tissue disease-associated interstitial pneumonia. *Mod Rheumatol*.25:609-614, 2015.
- 172) Yasuda S, Atsumi T, Shimamura S, Ono K, Hiromura K, Sada K, Mori M, Takei S, Kawaguchi Y, Tamura N, Takasaki Y: Surveillance for the use of

- mycophenolate mofetil for adult patients with lupus nephritis in Japan. *Mod Rheumatol*. 25:854-857, 2015.
- 173) Hara R, Miyazawa H, Nishimura K, Momoi T, Nozawa T, Kikuchi M, Sakurai N, Kizawa T, Shimamura S, Yasuda S, Hiromura K, Sada KE, Kawaguchi Y, Tamura N, Takei S, Takasaki Y, Atsumi T, Mori M: A national survey on current use of mycophenolate mofetil for childhood-onset systemic lupus erythematosus in Japan. *Mod Rheumatol*.25:858-864, 2015.
- 174) Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Takasaki Y, Amano K, Fujimoto S, Muso E, Murakawa Y, Arimura Y, Makino H; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan: Different responses to treatment across classified diseases and severities in Japanese patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: a nationwide prospective inception cohort study. *Arthritis Res Ther*.17:305.2015.
- 175) 高崎芳成, 松下雅和, 土江健太郎, 蛭間香織, 山田祐介, 野澤和久: SmD ペプチドを抗原として用いた自己抗体測定試薬「エリア SmDp」の臨床的有用性の検討. *医学と薬学*. 72:139-146, 2015.
- 176) 高崎芳成: リウマチの注目療法. *健康*. 3:112-114, 2015.
- 177) 駒形嘉紀、有村義宏: 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*. 23:153-158, 2015.
- 178) 駒形嘉紀、有村義宏: ANCA 関連血管炎の診療ガイドラインのポイント. *Medical Practice*. 32:1159-1164, 2015.
- 179) 駒形嘉紀: AAV の分類と鑑別診断. *リウマチ科*.54:594-601, 2015.

## · 分担研究報告

# 【大型血管炎臨床分科会】

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究年度終了報告書

大型血管炎臨床分科会活動報告

分科会長	磯部 光章	東京医科歯科大学大学院	循環制御内科学	教授
研究分担者	小室 一成	東京大学医学部医学系研究科	循環器内科学	教授
	赤澤 宏	東京大学医学部医学系研究科	循環器内科学	講師
	杉原 毅彦	東京都健康長寿医療センター	膠原病・リウマチ科	医長
	種本 和雄	川崎医科大学	心臓血管外科	教授
	中岡 良和	国立循環器病研究センター	血管生理学部	部長
	長谷川 均	愛媛大学大学院	血液・免疫・感染症内科学	准教授
	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
	岡崎 貴裕	聖マリアンナ医科大学	リウマチ・膠原病・アレルギー内科	准教授（診療部長）
	吉藤 元	京都大学大学院	医学研究科内科学講座	臨床免疫学 院内講師
	研究協力者	井上 芳徳	東京医科歯科大学	総合外科学
内田 治仁		岡山大学大学院	医薬学総合研究科	CKD・CVD 地域連携・心腎血管病態解析学講座 准教授
重松 邦弘		東京大学医学部	血管外科	講師
	宮田 哲郎	山王病院・山王メディカルセンター	血管センター	血管病センター長
	渡部 芳子	川崎医科大学	生理学 I	特任講師

**研究要旨** 疫学調査を実施することにより大型血管炎に関するエビデンスを収集し、診断・治療のためのガイドラインの作成および改良を行うことを目的とする

#### A. 研究目的

高安動脈炎(TAK)や巨細胞性動脈炎(GCA)などの大型血管炎は希少疾患であり、診断や治療法は十分に確立されているとはいえない。一般診療医が、正確に本疾患の鑑別を行い確定診断に至る、また安全性・有効性が高い治療を選択できるための診療ガイドラインが必要である。本研究では、疫学調査を実施することにより大血管炎に関するエビデンスを収集し、診断・治療のためのガイドラインの作成および改良を行うことを目的とする。

#### B. 研究方法

疫学調査は、前向き研究と後ろ向き研究を同時期に施行する。東京医科歯科大学が研究を統括し、症例の解析責任は前向き研究では岡山大学、後ろ向き研究では東京都健康長寿医療センター(GCA)と大阪大学(TAK)が行う。参加意思を表明する施設は積極的に本研究に追加する。前向き研究は登録数 100 例を目標とし、登録後 3 年間調査を行う。その間に血清・血漿のサンプルの収集も施行する。後ろ

向き研究は、平成 19 年から 7 年間にステロイド療法が開始もしくは再発例でステロイドまたは生物学的製剤の投与が開始となった症例の 2 年分の臨床情報を収集する。TAK 200 例、および GCA 200 例の登録を目標とする。

ガイドラインは、日本循環器学会と血管炎班会議の合同研究班により 9 年ぶりの改定を行う。本年度から 2 カ年度の予定でガイドライン改訂作業を進める。

(倫理面への配慮) 疫学研究倫理指針に基づき、前向き研究に関しては、外来受診時に患者説明書を用いて、文書と口頭により説明を行い、研究協力に関する同意書を文書で取得する。後向き研究に関しては、外来にポスターを置き、研究対象患者に研究実施について通知する。

## C. 研究結果

前向き研究、後ろ向き研究共に 31 施設から参加表明がある。前向き研究については、14 施設が倫理申請を終了し、4 名の患者登録がある。後向き研究については、17 施設が倫理申請を終了し、データを回収中である。合同研究班ガイドライン改訂は、各執筆予定者に 2015 年 11 月末を締め切りとして原稿を依頼中である。

## D. 研究発表 1. 論文発表

表:

- 1) Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, Kirino Y, Maejima Y, Nakaoka Y, Takahashi M, Amiya E, Tamura N, Nakajima T, Origuchi T, Horita T, Matsukura M, Kochi Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayamada S, Saito K, Wada Y, Narita I, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Ohmura K, Atsumi T, Tanemoto K, Miyata T,

Kuwana M, Komuro I, Tabara Y, Ueda A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F: Takayasu arteritis and ulcerative colitis -high concurrence ratio and genetic overlap. *Arthritis Rheum.* 67(8):2226-2232, 2015.

- 2) Matsumura T, Amiya E, Tamura N, Maejima Y, Komuro I, Isobe M: A novel susceptibility locus for Takayasu arteritis in the IL12B region can be a genetic marker of disease severity. *Heart Vessels.* 2015 Mar 18. [Epub ahead of print]

- 3) Tezuka D, Haraguchi G, Inagaki H, Isobe M: Progression of thrombo-genesis in large coronary aneurysms during anticoagulant therapy in a Buerger's disease patient. *BMJ Case Reports.* 10:9945, 2013

- 4) Kato Y, Terashima M, Ohigashi H, Tezuka D, Ashikaga T, Hirao K, Isobe M: Vessel Wall Inflammation of Takayasu Arteritis Detected by Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging: Association with Disease Distribution and Activity. *publishehd online*, 2015

- 5) 磯部光章: 高安動脈炎の新しい診断法と治療法. *Medical Asahi* 1月号 27-29, 2016

- 6) 手塚大介、磯部光章: 高安動脈炎. *Heart View.* 11月増刊号, 70-73, 2015.

## E. 学会発表 なし

## F. 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働科学研究費補助金  
分担研究年度終了報告書

高安動脈炎および巨細胞性動脈炎に関する診療ガイドライン 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  
研究分担者 赤澤 宏 東京大学医学部医学系研究科循環器内科 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臨床研究が進行中であり、当院での症例登録をより漏れなく行うべく、循環器内科、血管外科、アレルギーリウマチ科共同ですすめています。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 検討を行いガイドライン作成の草案を作成する。当科では高安動脈炎の予後についてまとめ、他の章との調整を行い、草案を作成する。

**C. 研究結果** 前向き研究については院内の倫理申請において調整中であり、後ろ向き研究においては倫理申請を終え、症例登録の段階に入っている。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が、2006 年以後当院で高

安動脈炎との診断名がついた症例は 111 例に上り、内訳としては循環器内科 39 例、血管外科 29 例、アレルギーリウマチ内科 48 例となる。一方巨細胞性動脈炎は 4 例で、全例ともにアレルギーリウマチ内科の症例となる。他に我々の施設では 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 (Matsumura T, Amiya E et al Heart Vessels 2015 in press) 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めないようにする。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な以上のリスクは考えにくい。他に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: Yabumoto C, Akazawa H, Yamamoto R, Yano M, Kudo-Sakamoto Y, Sumida T, Kamo T, Yagi H, Shimizu Y, Saga-Kamo A, Naito AT, Oka T, Lee JK, Suzuki J, Sakata Y, Uejima E, Komuro I. Angiotensin II receptor blockade promotes repair of skeletal muscle through down-regulation of aging-promoting C1q expression. Sci Rep. 2015 Sep 25;5:14453. doi: 10.1038/srep14453. PubMed PMID: 26571361; PubMed Central PMCID: PMC4585890.

2: Sumida T, Naito AT, Nomura S, Nakagawa A, Higo T, Hashimoto A, Okada K, Sakai T, Ito M, Yamaguchi T, Oka T, Akazawa H, Lee JK, Minamino T, Offermanns S, Noda T, Botto M, Kobayashi Y, Morita H, Manabe I, Nagai T, Shiojima I, Komuro I. Complement C1q-induced activation of -catenin signalling causes hypertensive arterial remodelling. Nat Commun. 2015 Feb 26;6:6241. doi: 10.1038/ncomms7241. PubMed PMID: 25716000; PubMed Central PMCID: PMC4351572.

3: Nakayama A, Morita H, Hayashi N, Nomura Y, Hoshina K, Shigematsu K, Ohtsu H, Miyata T, Komuro I. Inverse Correlation Between Calcium

- Accumulation and the Expansion Rate of Abdominal Aortic Aneurysms. *Circ J*. 2015 Dec 7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26639068.
- 4: Katagiri M, Takahashi M, Doi K, Myojo M, Kiyosue A, Ando J, Hirata Y, Komuro I. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration reflects severity of coronary artery disease in patients without heart failure and chronic kidney disease. *Heart Vessels*. 2015 Nov 27. [Epub ahead of print] PubMed PMID:26614309.
- 5: Yamaguchi T, Amiya E, Watanabe M, Komuro I. Improvement of Severe Heart Failure after Endovascular Stent Grafting for Thoracic Aortic Aneurysm. *Int Heart J*. 2015 Dec 2;56(6):682-5. doi: 10.1536/ihj.15-171. Epub 2015 Nov 6. PubMed PMID: 26549286.
- 6: Fujita D, Takeda N, Morita H, Kato M, Nishimura H, Inuzuka R, Taniguchi Y, Nawata K, Hyodo H, Imai Y, Hirata Y, Komuro I. A novel mutation of TGFBR2 causing Loeys-Dietz syndrome complicated with pregnancy-related fatal cervical arterial dissections. *Int J Cardiol*. 2015 Dec 15;201:288-90. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.109. Epub 2015 Aug 8. PubMed PMID: 26301661.
- 7: Takata M, Amiya E, Watanabe M, Yamada N, Watanabe A, Kawarasaki S, Ozeki A, Nakao T, Hosoya Y, Ando J, Komuro I. The association between orthostatic increase in pulse pressure and ischemic heart disease. *Clin Exp Hypertens*. 2015 Aug 19:1-7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26287795.
- 8: Ito M, Doi K, Takahashi M, Koyama K, Myojo M, Hosoya Y, Kiyosue A, Ando J, Noiri E, Yahagi N, Hirata Y, Komuro I. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts major adverse cardiovascular events after cardiac care unit discharge. *J Cardiol*. 2016 Feb;67(2):184-91. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.05.010. Epub 2015 Jul 27. PubMed PMID: 26228001.
- 9: Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Uehara M, Ando J, Nagai R, Komuro I. Relationship between serum IgG4 concentrations and atherosclerotic coronary plaques assessed by computed tomographic angiography. *J Cardiol*. 2015 Jul 8. pii: S0914-5087(15)00162-8. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.05.012. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26164687.
- 10: Imai Y, Morita H, Takeda N, Miya F, Hyodo H, Fujita D, Tajima T, Tsunoda T, Nagai R, Kubo M, Komuro I. A deletion mutation in myosin heavy chain 11 causing familial thoracic aortic dissection in two Japanese pedigrees. *Int J Cardiol*. 2015 Sep 15;195:290-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.178. Epub 2015

Jun 3. PubMed PMID: 26056961.

3. その他  
特になし

11: Takeda N, Morita H, Fujita D, Inuzuka R, Taniguchi Y, Imai Y, Hirata Y, Komuro I. Congenital contractural arachnodactyly complicated with aortic dilatation and dissection: Case report and review of literature. Am J Med Genet A. 2015 Oct;167A(10):2382-7. doi: 10.1002/ajmg.a.37162. Epub 2015 May 14. PubMed PMID: 25975422.

12: Matsumura T, Amiya E, Tamura N, Maejima Y, Komuro I, Isobe M. A novel susceptibility locus for Takayasu arteritis in the IL12B region can be a genetic marker of disease severity. Heart Vessels. 2015 Mar 18. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25783557.

13: Myojo M, Takahashi M, Tanaka T, Higashikuni Y, Kiyosue A, Ando J, Fujita H, Komuro I, Hirata Y. Midterm follow-up after retrievable inferior vena cava filter placement in venous thromboembolism patients with or without malignancy. Clin Cardiol. 2015 Apr;38(4):216-21. doi: 10.1002/clc.22377. Epub 2015 Mar 6. PubMed PMID: 25754691.

Ⅴ. 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

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

新規発症の高安動脈炎患者にみられる臨床像の解析 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学 教授

研究要旨

高安動脈炎新規発症者にみられる臨床像を、2001～2010 年度に提出された臨床調査個人票のデータをもとに解析した。記入が不明確な 574 票を除外し、1372 名分の新規登録時の個人票を解析した。うち女性は 83.8%で、以前の調査に比べ男性の比率が増加していた。合併症は、高血圧：39%、大動脈弁閉鎖不全：33%、大動脈瘤：15%で、性別・年齢と合併症は関連がなかった。罹患血管は、Ⅰ型とⅡ型が多く、約 85%は大動脈弓分枝の病変を有していた。冠動脈病変：9%、肺動脈病変：8%であったが、近年の画像診断法を用いた報告ではどちらも半数近くの患者で認められていた。若年女性で頭部や上肢の症状を呈した患者は、約 20%に過ぎなかった。中高年での発症者や男性では頭や上肢以外の病変を有することも多く、頭痛を含め何らかの疼痛を訴える場合が多いので、性別や年齢にとらわれず本症の可能性を疑い、早期診断につなげることが重要である。

A 研究目的 高安動脈炎は未解明の部分が多い疾患であり、その原因・病態および治療法の研究は重要である。臨床調査個人票のデータを用いて本疾患の疫学と病態を検証する。

B 研究方法 高安動脈炎について、近年の新規発症者にみられる臨床像を、2001～2010 年度に提出された臨床調査個人票のデータをもとに解析した。さらに性別や発症年齢による特徴についても検討した。

C 研究結果

新規票のうち記入が不明確な 574 票を除外し、1372 名分の新規登録時の個人票を解析した。うち女性は 83.8%で、1998 年度の調査報告に比べ男性の比率が増加していた。中高年以降での発症者が増加し（発症年齢の中央値 35 歳）、女性では 15

歳～20 歳代に大きなピークがあるものの 50 歳～70 歳代前半にも小さなピークがあり、男性では若年層と中高年層に同等で緩やかなピークが見られた。40 歳以下で発症した患者は全体の 56.7%であった。

発症から登録までの期間が 1 年以内の患者と 1 年以上の患者の比率は、男女ともに約半々であった。他覚所見も併せた登録時の臨床症状に関しては、全身症状（発熱、全身倦怠感、易疲労感）に加えて上肢、次いで頭頸部の所見を有する患者が多かった。一方で発症時の患者の主訴は、全身症状に次いで多かったのは頭頸部症状（頭痛、頸部痛、めまいなど）で、上肢症状と体幹部の疼痛（胸背部や腰腹部）が続いた。

合併症で最も多かったのは高血圧で 39%の患者に認められ、次いで大動脈弁閉鎖不全が 33%、大動脈瘤が 15%であり、性別・年齢を問わず頻度の高い合併症であった。男性患者では若年発症者

を含め、大動脈瘤と高血圧がより高い頻度で認められた。発病から登録までの期間が長かった（1年以上）患者は、有していた合併症の数が多く重症度が高かった。

罹患血管に関しては、血管造影分類の型と型が多く、患者の約85%は大動脈弓分枝の病変を有していた。病変は、若年発症の女性患者では大動脈弓部分枝と弓部周辺に限局する傾向が認められた。男性患者では広範囲型や動脈瘤が多く、有していた合併症の数も多かったが、中高年の発症者では腹部限局型の頻度も比較的高かった。若年発症の男性患者では、腎動脈病変が比較的高頻度に認められた。登録までの期間による病型の差はなく、罹患血管の範囲は患者ごとに限定され、経時的にはさほど拡大しない可能性も示唆された。冠動脈病変の保有率は9%、肺動脈病変の保有率は8%であったが、近年の画像診断法を用いた報告ではどちらも半数近くの患者で認められるとされており、無症候性患者を含む全例では詳細な検索が行われなかったと推察する。

高安動脈炎についてはこれまでに、男性患者の比率が高い国では腹部分枝を含む下行大動脈の病変を有する患者が多いことや、女性患者では病変が大動脈弓部とその分枝に限局する傾向が報告されており、今回の解析もそれを支持する結果であった。さらに各国から高齢発症の患者が報告されており、近年では年齢による診断基準を見直す意見が聞かれる。加えて今回の解析では、上肢病変はあっても比較的自覚症状や主訴に上りにくいことが示され、若年女性で頭部や上肢の症状を主訴とする古典的典型像を呈した患者は、全体の約20%に過ぎなかった。中高年での発症者や男性では頭や上肢以外の病変を有することも多く、高安動脈炎患者は多様な臨床像を呈しうる。患者は全身症状に加え、頭痛を含め何らかの疼痛を主訴としている場合が多いことも念頭におき、性別

や年齢にとらわれず本症の可能性を疑い、早期診断につなげることが重要である。

#### D 健康危機情報

なし

#### E

1. 学会発表：なし

2. 論文発表：

Yoshiko Watanabe, Tetsuro Miyata, Kazuo Tanemoto : Current Clinical Features of New Patients with Takayasu Arteritis Observed From a Cross-Country Research in Japan : Age and Sex Specificity. Circulation. 2015 Nov 132(18):1701-1709

#### F 知的財産権の出願・登録状況

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・講師（H27.12.31迄） 国立循環器病研究  
センター研究所血管生理学部・部長（H28.1.1～）

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。昨年度において、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）にて倫理委員会で承認を得たが、本年度は研究分担者、研究協力者の各施設で倫理委員会申請を順次進めて、後向きコホート調査を進めた。

#### A. 研究の背景と目的

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

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。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。

## (2) 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（将来的には国立循環器病研究センター研究所血管生理学）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受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取る。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

対象となる個人の権利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。

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（現在、中岡の異動先の国立循環器病研究センターにおいては臨死委員会の申請準備中）。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と倫理委員会申請 昨年度、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）で院内倫理委員会に申請して承認を得た。これを受けて、本年度は本調査班研究の研究分担者、研究協力者の各施設で倫理委員会申請を順次進めている。これまでに22施設で倫理委員会での承認がなされているほか、8施設が本調査研究参加に同意しており、2016年3月までに倫理委員会での承認がなされる予定である。

本観察研究の予想登録数は、TAK については東京医科歯科大学循環器内科 / 膠原病リウマチ内科 19 例、京都大学医学部免疫膠原病内科 19 例、大阪大学医学部循環器内科 17 例、聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病アレルギー内科学 15 例、産業医科大学第 1

内科学 15 例、杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科 13 例、川崎医科大学心臓血管外科学 7 例、浜松医科大学第 3 内科 6 例、名古屋市立大学呼吸器免疫アレルギー内科学 6 例、埼玉医大総合医療センターリウマチ膠原病内科 5 例、島根大学医学部膠原病内科 4 例、愛媛大学血液免疫感染症内科学 3 例、東京都長寿医療センター膠原病リウマチ科 1 例であり、総計 130 例がこれまで登録可能と見積もられている。

現在、症例報告書 (CRF) を TAK と GCA とともに東京医科歯科大学に一旦集積した後、TAK 分の CRF は大阪大学医学部循環器内科学へと送付して頂き、集積している。

(2) 巨細胞性動脈炎 (GCA) に後向きコホート研究との関連性 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ており (担当: 杉原毅彦医師)、データを集計後に TAK と GCA での相違点、類似点をプロトコルと CRF を共通化することが重要であり、GCA のコホート研究のプロトコルと調査項目を調整して進めている。

### D. 考察 本研究では、研究班の各施設における

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予定である。これらの情報を集積することで、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いる。また、近年、難治性経過を取る TAK や GCA の症例に対しては、生物学的製剤であるトシリズマブや TNF 阻害薬などが我が国でも積極的に試みられていると考えられるが、本研究を進めることによって我が国での生物学的製剤の使用に関する現状も把握できるものと期待される。

## F. 研究発表

(研究分担者に下線)

[雑誌論文](計6件)

- 1 . Arita Y, Nakaoka Y\*, Otsuki M, Higuchi K, Hashimoto-Kataoka T, Yasui T, Masaki T, Ohtani T, Kishimoto T, Yamauchi-Takahara K, Komuro I, Sakata Y. Cytokine storm after cessation of tocilizumab in a patient with refractory Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 187:319-321, 2015. 査読有
- 2 . Cherif M., Caputo M, Nakaoka Y, Angelini G, Ghorbel M. Gab1 Is Modulated by Chronic Hypoxia in Children with Cyanotic Congenital Heart Defect and Its Overexpression Reduces Apoptosis in Rat Neonatal Cardiomyocytes. *BioMed Research International.* 2015 (2015), Article ID 718492 (8 pages) <http://dx.doi.org/10.1155/2015/718492>. Epub 2015 May 19. 査読有
- 3 . Hashimoto-Kataoka T, Hosen N, Sonobe T, Arita Y, Yasui T, Masaki T, Minami M, Inagaki T, Miyagawa S, Sawa Y, Murakami M, Kumanogoh A, Yamauchi-Takahara K, Okumura M, Kishimoto T, Komuro I, Shirai M, Sakata Y, Nakaoka Y.\* Interleukin-6/interleukin-21-signaling axis is critical in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 May 19; 112(20): E2677-86. doi: 10.1073/pnas.1424774112. (\*corresponding author) 査読有
- 4 . Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, Maejima Y, Nakaoka Y, Takahashi M, Amiya E, Tamura N, Nakajima T, Origuchi T, Matsukura M, Kochi Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayama S, Saito K, Wada Y, Narita I, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Omura K, Atsumi T, Tanemoto K, Miyata T, Kuwana M, Komuro I, Tabara Y, Ueda A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Takayasu arteritis and ulcerative colitis-high concurrence ratio and genetic overlap. *Arthritis & Rheumatol.* 2015 May; 67(8): 2226-2232. doi: 10.1002/art.39157. 査読有
- 5 . Kizu T, Yoshida Y, Furuta K, Ogura S, Egawa M, Chatani N, Hamano M, Takemura T, Ezaki H, Kamada Y, Nishida K, Nakaoka Y, Kiso S, Takehara T. Loss of Gab1 adaptor protein in hepatocytes aggravates experimental liver fibrosis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 308(7):G613-24, 2015. doi: 10.1152/ajpgi.00289.2014. Epub 2015 Jan 23. 査読有
- 6 . 申岡良和. IL-6 による肺高血圧症の病態形成の分子機構 . Pulmonary Hypertension Update . 1, 62-67, 2015 査読無

[学会発表](計4件)

(国内学会発表)

1. 中岡良和 . The role of Angiopoietin-1 in coronary venogenesis in the developing heart. 日本循環器学会 会長特別企画 大阪国際会議場 (2015年4月26日)

2. 中岡 良和 . Angiotensin-1 derived from myocardium is essential for coronary vein formation in the developing heart. 春季特別日本血管生物医学会特別セミナー 大阪大学微生物病研究所融合棟谷口記念講堂 (2015年5月13日)
3. 中岡 良和 . 炎症制御で血管病を治療する . ~ interleukin-6 阻害療法による高安動脈炎、肺高血圧症の治療の可能性 ~ 日本 NO 学会アフタヌーンセミナー 千里ライフサイエンスセンタービル(2015年6月27日)
4. 中岡 良和. Interleukin-6/ interleukin-21 signaling axis in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. 第21回日本遺伝子治療学会学術集会 日本血管生物医学会合同シンポジウム ~ 血管生物学のフロンティア ~ 大阪国際会議場 (2015年7月25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

高安動脈炎と潰瘍性大腸炎の合併例の解析

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** 高安動脈炎（TAK）への合併が報告されてきた潰瘍性大腸炎（UC）について、多施設共同による疫学調査を行った。TAK 470 例を集積したところ 6.4%（30 例）が UC を合併していた。HLA-B\*52 保有率は TAK 単独例の 50.7% に比べ UC 合併 TAK 例で 92.6% と著しく高まっており（ $p=0.00001$ ）両疾患が遺伝的背景を共有することが示唆された。京都大学医学部附属病院の UC 合併 TAK 7 例中、4 例で TAK が先に発症し、そのうち 3 例は UC の初発症状が下痢だった。3 例で UC が先に発症し、そのうち 2 例は頸部痛で TAK を発症していた。TAK に UC を合併することを確認し、遺伝学的検討の結果から、2 つの疾患が遺伝的背景を共有することから、TAK でみられる腸管病変を UC と認識してよいと考えられた。TAK 患者で下痢持続がみられたら大腸カメラが推奨され、UC 患者で頸部痛がみられたら頸動脈エコーが推奨される。

**A. 研究目的** 高安動脈炎（TAK）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、若年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、昨年度より、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、2) 大型血管炎診療ガイドライン改訂作業、3) その他の症例解析研究を行っている。今回、上記 3) の一環として、全国施設の TAK 例の臨床情報を収集できる強みを生かして、TAK への合併が報告されてきた潰瘍性大腸炎（UC）について疫学調査を行った。

**B. 研究方法**

14 の施設より TAK 470 例を集積し、臨床情報を診療録より得て、解析した。  
（倫理面への配慮）

2013 年に論文報告済みの多施設共同研究（寺尾ら、AJHG, 2013）（各施設の倫理委員会で審査済み / 説明文書を用いて説明し患者本人から文書同意を取得）と同じ枠組みで行った。

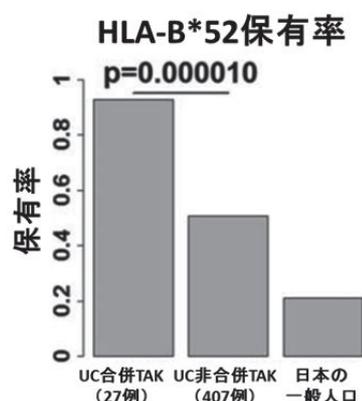
**C. 研究結果**

TAK 470 例の 6.4%（30 例）が UC を合併していた。これは日本人の UC 発症率 0.11% より有意に大きく、稀ではあるが UC は TAK の合併症と考えられた。

次に、UC 非合併 TAK（412 例）の TAK 発症年齢が平均 26 歳だったのに対し、UC 合併 TAK（臨床情報のわかる 29 例）の TAK 発症年齢が平均 23 歳と、3 歳若かった。TAK と UC が共通の遺伝背景を持ち、UC 合併 TAK 患者はより強い遺伝的素因を持っていると考えると説明可能である。

HLA-B\*52 の保有率は UC 非合併 TAK（情報のある 407 例）の 50.7% に対し、UC 合併 TAK（情報のある 27 例）では 92.6% と有意に高く（ $p=0.00001$ ）すなわち、合併例のほぼ全例が B\*52 を保有していた（図 1）。B\*52 非保有 TAK に比べ、B\*52 保有 TAK の UC 合併オッズ比は 12.14 倍〔信頼区間：2.96～107〕と高かった。したがって、TAK と UC の合併に最も大きく寄与する因子は HLA と考えられた。

図 1. TAK 患者の HLA-B\*52 保有率



京都大学医学部附属病院の UC 合併 TAK が 7 例あったので臨床経過を検討した。7 例中、生物製剤使用例が 2 例あり、難治例が目立っていた。4 例で TAK が先に発症し、1~10 年後に UC を発症していた。そのうち 3 例は UC の初発症状が下痢だった。3 例で UC が先に発症し、1~7 年後に TAK を発症していた。そのうち 2 例は頸部痛で TAK を発症していた。

結論として、今回、TAK の 6.4% に UC を合併することを確認し、遺伝学的検討の結果から、2 つの疾患が遺伝的背景を共有することから、TAK でみられる腸管病変を（他の腸疾患ではなく）UC と認識してよいと考えられた。今後、診療ガイドラインの策定を進めていくが、TAK 患者で下痢持続がみられたら大腸カメラが推奨され、UC 患者で頸部痛がみられたら頸動脈エコーが推奨される。

D. 健康危険情報 なし

E. 研究発表 1. 論文発表

表論文発表

- 1) Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, Kirino Y, Maejima Y, Nakaoka Y, Takahashi M, Amiya E, Tamura N, Nakajima T, Origuchi T, Horita T, Matsukura M, Kochi Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayama S, Saito K, Wada Y, Narita I, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Ohmura K, Atsumi T, Tanemoto K, Miyata T, Kuwana M, Komuro I, Tabara Y, Ueda A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Takayasu arteritis and ulcerative colitis: high rate of co-occurrence and genetic overlap. *Arthritis Rheumatol* 67(8):2226-32, 2015
- 2) Terao C, Yoshifuji H, Nakajima T, Yukawa N, Matsuda F, Mimori T. Ustekinumab as a therapeutic option for Takayasu arteritis: from genetic findings to clinical application. *Scand J Rheumatol*. 2015 Aug 27:1-3. [Epub ahead of print]
- 3) 吉藤 元. 高安動脈炎の最新の知見と診療への活用. *Medical Practice* 32 (7): 1165-8, 2015
- 4) 吉藤 元. 高安動脈炎. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ 免疫症候群 (第 2 版) No. 34:747-52, 2015
- 5) 吉藤 元. 大型血管炎の新しい捉え方 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎 . 呼吸と循環 63 (11): 1087-93, 2015

2. 学会発表

- 1) Yoshifuji H, Isobe M, Fujimoto S, Arimura Y.

Takayasu arteritis and giant cell arteritis epidemiological study. EUVAS/VCRC 研究会 (サンフランシスコ), 2015 年 11 月 7 日

2) Nakajima T, Yoshifuji H, Terao C, Fujii T, Ohmura K, Imura Y, Murakami K, Nakashima R, Yukawa N, Mimori T. Clinical Features and Treatments of Takayasu Arteritis Complicated with Ulcerative Colitis. 米国リウマチ学会 (サンフランシスコ), 2015 年 11 月 10 日

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

# 【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 27 年度終了報告書

中小型血管炎臨床分科会活動報告

分科会長：針谷 正祥（東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 特任教授）

研究分担者

天野 宏一	埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科	教授
伊藤 聡	新潟県立リウマチセンターリウマチ科	副院長
勝又 康弘	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター	講師
駒形 嘉紀	杏林大学医学部第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科	准教授
佐田 憲映	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学講座	准教授
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	北海道大学病院内科 II	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

研究協力者

板橋美津世	東京女子医科大学第四内科	講師
臼井 丈一	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学	准教授
遠藤 知美	公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科	副部長
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	任期制助教
神田 隆	山口大学大学院医学系研究科神経内科学	教授
岸部 幹	旭川医科大学耳鼻科	助教(学内講師)
栗原 泰之	聖路加国際病院放射線科	部長
黒崎 敦子	公益財団法人結核予防会複十字病院・放射線診断科	部長
小松田 敦	秋田大学医学部血液・腎臓・リウマチ内科	准教授
高瀬 博	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科眼科学	講師

竹田 慎一	黒部市民病院 院長
田中 良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座 教授]
谷口 正実	国立病院機構相模原病院アレルギー科・呼吸器内科 センター長
富田 誠	東京医科歯科大学医学部附属病院臨床試験管理センター 准教授 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医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
原淵 保明	旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室 教授
坂東 政司	自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 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 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
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は、抗好中球細胞質抗体関連血管炎(AAV)の診療ガイドラインの全面改訂により、我が国の AAV 診療水準を向上させ、均てん化を進めることを研究の目的として、今年度の研究を進めた。今回作成するガイドラインは2つのパートから構成される。GRADE 法によるエビデンス総体の評価が可能な領域については、当分科会が「診療ガイドライン部分」として作成する。さらに、AAVの全体を対象とする総説形式の「概説部分」を、当班、難治性腎疾患に関する調査研究班、びまん性肺疾患に関する調査研究班の3班合同で作成し、両者を合わせて、新たな「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」として発表する。平成26年度に、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、システマティックレビューを開始した。平成27年度はシステマティックレビューを完成させ、ガイドライン作成グループの対面会議を2回開催し、システマティックレビュー結果の確認および推奨文案検討を行った。「診療ガイドライン部分」および「概説部分」の執筆項目、内容、執筆者、ページ数などを決定し、「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」全体の構成を確定し、各執筆者が執筆を開始した。

## A. 研究目的 中小型血管炎には抗好中球細胞質抗体(ANCA)関

連血管炎(AAV)、結節性多発動脈炎をはじめとする多彩な全身性血管炎疾患が含まれる。AAVは小血管(細小動静脈・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。稀少疾患であるAAVの我が国の診療水準を向上させ、均てん化を進めるためには、診療ガイドラインの整備・改訂が必要不可欠である。そこで、当分科会では複数の診療科の専門家の協力の下に、関連する学会とも緊密な連携を取りつつ、AAVの診療ガイドラインの全面改訂を行うこととした。

B. 方法 今回作成するガイドラインは、「診療ガイドライン部分」と「概説部分」の2つのパートから構成される。

### 1) 診療ガイドライン部分の作成 ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループ

(パネル会議)、システムティックレビューチーム、事務局のメンバーを任命した。統括委員会はガイドライン作成手法と方針を決定した。ガイドライン作成グループはAAV診療に関わる各科の医師、専門外の医師、ガイドライン専門家、患者代表など様々な立場の代表で構成され、クリニカルクエスチョン及びアウトカムの設定、およびシステムティックレビュー後の推奨作成を担当した。システムティックレビューチームは文献の検索と評価を行った。これらの組織は、それぞれが独立した立場で作業を実施した。

2) 概説部分の作成 難治性腎疾患に関する調査研究班、びまん性肺疾患に関する調査研究班、当班の研究代表者による会議を開催し、編集案を決定した。

### 3) 昨年度当分科会で実施した他の研究

平成26年度に当分科会で実施した以下の研究課題については、日本医療研究開発機構難治性血管炎診療のエビデンス構築のための戦略的研究班で実施したので、本報告書には記載していない。

i. 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)

ii. 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)

iii. 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)

iv. 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)

## C. 結果

### 1) 診療ガイドライン部分の作成

#### システムティックレビュー

平成27年3月の対面会議を踏まえ、各レビューチームがRisk of bias table・図、構造化抄録、Forest plot、Summary of findings table、Evidence profileを作成した。平成27年5月に第2回対面会議を開催し、診療ガイドラインパネル会議ワークシートを作成した。システムティックレビュー結果を平成27年度第1回班会議中・小型血管炎臨床分科会で発表した。

#### パネル会議

クリニカルクエスチョン(CQ)1 AAVの寛解導入治療はどのようなレジメンが有用か、CQ2 重篤または重症な腎障害を伴うAAVの寛解導入療法で血漿交換は有用か、CQ3 AAVの寛解維持治療はどのようなレジメンが有用か、について検討した。平成27年8月および9月に合計2回のパネル会議を開催し、診療ガイドラインパネル会議ワークシートの内容を確認したのち、推奨案を討議した。ただし、推奨案は細部の文言に関して検討中であるため、今年度の報告書には記載していない。

### ガイドライン執筆項目の決定 診療ガイドライン部分の執筆項目、執筆者、ペー

ジ数などについて、GRADE法の解説書籍および既存のガイドラインを参考にガイドライン作成事務局が立案し、次項2)の編集会議で決定した。

### 2) 概説部分の作成 当班、難治性腎疾患に関する調査研究班、びまん

性肺疾患に関する調査研究班の研究代表者による

編集会議を開催し、概説部分の執筆項目、執筆者、ページ数などを決定した。

### 3) 出版社の選定

平成 27 年 12 月に出版社を対象に、本ガイドラインの発行に関する説明会を開催した。希望する各社が 1 月に出版案を提出し、研究代表者、当分科会長、ガイドライン作成事務局による、評価・選定を実施した。

## D. 考察

AAV は複数の専門領域にまたがる疾患であり、個々の臓器ではなく疾患全体を対象とするガイドラインの作成は、我が国における本疾患の治療を標準化し、国民の健康増進に寄与する上で必要不可欠と考えられる。GRADE 法は作業工程が複雑であり、多大な労力と時間、複数回の対面会議、それらに伴う費用を必要とするため、今後の改訂においても、3班が協力してその作業を担っていく必要がある。

## E. 健康危険情報

特記事項なし

## F. 研究発表 論文発表

表

1. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Arimura Y, Makino H; 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*. 2015 Jul;25(4):657-9.
2. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Takasaki Y, Amano K, Fujimoto S, Muso E, Murakawa Y, Arimura Y, Makino H; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of

Health, Labour and Welfare of Japan. Different responses to treatment across classified diseases and severities in Japanese patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: a nationwide prospective inception cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2015 Nov 2;17:305.

3. Katsumata Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Interstitial Lung Disease with ANCA-associated Vasculitis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015 Sep 23;9(Suppl 1):51-6.

4. Sakai R, Shibata A, Chino K, Kondo T, Okuyama A, Takei H, Amano K. Corticosteroid- and cyclophosphamide-free treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis using tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2015 Sep;25(5):810-1.

5. Ganesh Raghu, Bram Rochweg, Yuan Zhang, Carlos A. Cuello Garcia, Arata Azuma, Juergen Behr, Jan L. Brozek, Harold R. Collard, William Cunningham\*, Sakae Homma, Takeshi Johkoh, Fernando J. Martinez, Jeffrey Myers, Shandra L. Protzko, Luca Richeldi, David Rind, Moises Selman, Arthur Theodore, Athol U. Wells, Henk Hoogsteden, and Holger J. Schunemann; on behalf of the ATS, ERS, JRS, and ALAT. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 192: e3-e9, 2015

6. 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*. 2015 Jun;24(7):774-5.

7. Tanimura K, Jin H, Suenaga T, Morikami S, Arase N, Kishida K, Hirayasu K, Kohyama M, Ebina Y, Yasuda S, Horita T, Takasugi K, Ohmura K, Yamamoto K, Katayama I, Sasazuki T, Lanier LL, Atsumi T, Yamada H, Arase H. beta2-Glycoprotein I/HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid

syndrome. *Blood*. 2015 Apr 30;125(18):2835-44.

8. Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, Kirino Y, Maejima Y, Nakaoka Y, Takahashi M, Amiya E, Tamura N, Nakajima T, Origuchi T, Horita T, Matsukura M, Kochi Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayamada S, Saito K, Wada Y, Narita I, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Ohmura K, Atsumi T, Tanemoto K, Miyata T, Kuwana M, Komuro I, Tabara Y, Ueda A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Takayasu arteritis and ulcerative colitis: high rate of co-occurrence and genetic overlap. *Arthritis & rheumatology*. 2015 May;67(8):2226-32.

9. Watanabe K, Yasuda S, Noguchi A, Horita T, Atsumi T. Coronary and mesenteric involvement in polyarteritis nodosa. *Arthritis & rheumatology*. 2015 Feb;67(2):583.

10. Kitagawa K, Furuichi K, Sagara A, Shinozaki Y, Kitajima S, Toyama T, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Shimizu M, Kaneko S, Wada T; Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension. Risk factors associated with relapse or infectious complications in Japanese patients with microscopic polyangiitis. *Clin Exp Nephrol* 2015 [Epub ahead of print]

11. Sakai N, Wada T. T Helper 2 Cytokine Signaling in Bone Marrow-Derived Fibroblasts: A Target for Renal Fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 26: 2896-8, 2015

12. Hirayama K, Kobayashi M, Usui J, Arimura Y, Sugiyama H, Nitta K, Muso E, Wada T, Matsuo S, Yamagata K. Pulmonary involvements of

anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan. *Nephrol Dial Transplant, Suppl* 1:i83-93, 2015

13. 鈴木亜衣香、佐藤敬太、臼井優介、本間 栄：AAVの肺病変. *リウマチ科* 54：602-609, 2015  
学会発表

1. Sada KE. Multicenter studies for antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis in Japan  
第59回日本リウマチ学会総会・学術集会
2. 本間 栄：特発性間質性肺炎の改訂ガイドライン. 第55回日本呼吸器学会学術講演会(教育講演), 東京, 2015.4
3. Ohmura K, Horita T, Sugawara E, Hisada R, Hattori T, Nakagawa I, Shimamura S, Noguchi A, Shida H, Watanabe T, Shimizu Y, Kato M, Oku K, Bohgaki T, Yasuda S, Atsumi T. Rituximab treatment for refractory or relapsing anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. The 17<sup>th</sup> Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress, 6-9 September 2015, Chennai, India
4. 和田隆志 .腎臓病の病態とバイオマーカー探索 (口演) 日本薬物動態学会 2015.11.12(東京)

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

# 【臨床病理分科会】

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

臨床病理分科会活動報告

臨床病理分科会

分科会長	石津明洋	北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野	教授
研究分担者	川上民裕	聖マリアンナ医科大学皮膚科	准教授
	菅野祐幸	信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学	教授
	高橋 啓	東邦大学医療センター大橋病院病理診断科	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 研
研究協力者	池田栄二	山口大学大学院医学系研究科病理形態学分野	教授
	岩月啓氏	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野	教授
	小川弥生	NPO 法人北海道腎病理センター	副理事長
	鬼丸満穂	九州大学大学院医学研究院病理病態学講座	助教
	黒川真奈絵	聖マリアンナ医科大学大学院 疾患バイオマーカー・標的分子制御学	准教授 平
	橋淳一	慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター	講師
	中沢大悟	北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野 (海外留学中)	
	吉田雅治	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 SR 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稼働させるため、依頼/回答フォーム、運用マニュアルの検討を行った。
3. ウェブ版血管炎アトラスの編集を開始した。

A. 研究目的 実地臨床医ならびに実地病理医の血管炎診療の質を高めることを目的とする。

B. 研究方法

1. 血管炎診療の臨床病理に関する CQ を設定し、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システムを稼働させるため、依頼・回答フォーム、運用マニュアルを作成する。

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 について、SR を行い、回答を作成した。  
<CQ1> わが国の ANCA 関連血管炎患者に

ついて、Berden らの分類(糸球体病変の組織学的クラス分類)を適用することは有益か？

<A1> 有益である。ただし、Berden 分類の mixed type の診断には慎重を要する。

<CQ2> わが国の PR3-ANCA 陽性 MPA/GPA と MPO-ANCA 陽性 MPA/GPA について、臓器障害の程度に違いがあるか？

<A2> MPA については、ほぼ全てが MPO-ANCA 陽性であり、PR3-ANCA 陽性例は稀であるため、比較は困難である。PR3-ANCA 陽性 GPA と MPO-ANCA 陽性 GPA には、後者に 1) 女性が多い、2) 高齢である、3) 中耳炎が多い、4) 鼻、副鼻腔病変が少ない、5) 間質性肺炎が多いといった特徴がある可能性がある。

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、依頼/回答フォーム、運用マニュアルを作成した。

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. 編集中。完成版は、横断協力分科会が作成する研究班ホームページに掲載することが、血管炎登録・ガイドライン作成・普及推進委員会で承認された。

#### D. 考察(今後の計画)

1-1. 中・小型血管炎分科会が作成中の

ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン改訂版に反映させる。

1-2. 各分担研究報告書に記載。

2. 平成 28 年 7 月までを目途に試用期間を設け、運用に当たったの問題点を抽出する。

3. 写真の著作権の確認と、利用者が写真をダウンロードして使用できる条件について検討する。

F. 研究発表 各分担研究報告書に記載。

G. 知的財産権の出願・登録状況 各分担研究報告書に記載。

ANCA 関連血管炎性中耳炎の中耳貯留液中の MPO-DNA 複合体 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

ANCA 関連血管炎性中耳炎は、非血管炎性の滲出性中耳炎とは異なる疾患単位と考えられている。両者の違いを明確にするため、中耳貯留液中の MPO-DNA 複合体を測定した。その結果、ANCA 関連血管炎性中耳炎 5 例中 2 例の中耳貯留液に高濃度の MPO-DNA 複合体が検出された。非血管炎性の滲出性中耳炎 5 例中には、中耳貯留液中の MPO-DNA 複合体が高濃度を示す症例は認めなかった。中耳貯留液中の MPO-DNA 複合体が ANCA 関連血管炎性中耳炎の診断根拠となる可能性があり、今後、症例を増やして解析する必要がある。

例中には、中耳貯留液中の MPO-DNA 複合体が高濃度を示す症例は認めなかった。

#### A. 研究目的

ANCA 関連血管炎性中耳炎は、非血管炎性の滲出性中耳炎とは異なる疾患単位と考えられている。ANCA 関連血管炎の病態生理に好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps: NETs) が関与している。NETs は液相では MPO-DNA 複合体として検出される。ANCA 関連血管炎性中耳炎と非血管炎性の滲出性中耳炎の違いを明確にすることを目的とし、中耳貯留液中の MPO-DNA 複合体を測定する。

#### D. 考察

ANCA 関連血管炎性中耳炎では、病変局所で NETs の形成が亢進している可能性がある。

#### E. 結論

中耳貯留液中の MPO-DNA 複合体が ANCA 関連血管炎性中耳炎の診断根拠となる可能性があり、今後、症例を増やして解析する必要がある。

#### B. 研究方法

北海道大学病院耳鼻咽喉科で治療を受け

る ANCA 関連血管炎性中耳炎患者ならびに滲出性中耳炎患者の中耳貯留液(0.1 ml)を用いる。

MPO-DNA 複合体は既報に従い ELISA で測定する。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 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* 27(2): 105-114, 2015.

2) Ishihara S, Yasuda M, Ishizu A, Ishikawa M, Shirato H, Haga H. Activating transcription factor 5 enhances radioresistance and malignancy in cancer cell. *Oncotarget* 6(7): 4602-4614, 2015.

(倫理面への配慮) 検体は、書面によるインフォームド・コ

ンセントが得られた患者から採取する。なお、本研究は、北海道大学病院自主臨床試験審査委員会の承認を得ている(研究責任者: 北海道大学耳鼻咽喉科講師 中丸裕爾)。

#### C. 研究結果

ANCA 関連血管炎性中耳炎 5 例中 2 例の中耳貯留液に高濃度の MPO-DNA 複合体が検出された。非血管炎性の滲出性中耳炎 5

- 3) Yamada Y, Tomaru U, Ishizu A, Ito T, Kiuchi T, Ono A, Miyajima S, Nagai K, Higashi T, Matsuno Y, Dosaka-Akita H, Nishimura M, Miwa S, Kasahara M. Decreased proteasomal function accelerates cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in mice. *Lab Invest* 95(6): 625-634, 2015.
  - 4) 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* 67(2): 235-244, 2015.
  - 5) Iwasaki S, Suzuki A, Fujisawa T, Sato T, Shirai S, Kamigaki M, Otsuka N, Tomaru U, Ishizu A. Fatal cardiac small vessel involvement in ANCA-associated vasculitis: an autopsy case report. *Cardiovasc Pathol* 24(6): 408-410, 2015.
  - 6) Kawakami T, Yoon SY, Takeuchi S, Soma Y, Kuroha S, Yoshida S, Shida H, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A. Novel monoclonal antibodies that recognize both rat and mouse phosphatidylserine/prothrombin complexes. *Mod Rheumatol* (in press)
  - 7) Nakazawa D, Shida H, Kusunoki Y, Miyoshi A, Nishio S, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. The responses of macrophages in interaction with neutrophils that undergo NETosis. *J Autoimmun* (in press)
  - 8) 中沢大悟, 石津明洋. 特集「腎と免疫」各論ANCA 関連腎炎」腎と透析 78(5): 727-732, 2015.
  - 9) 石津明洋. 特集「膠原病研究アップデート」. 血管炎症候群. アレルギー・免疫 22(12): 1740-1747, 2015.
  - 10) 志田玄貴, 石津明洋. 特集「ANCA 関連血管炎 (AAV)」MPO-ANCA による血管傷害のメカニズム. *リウマチ科* 54(6): 581-585, 2015.
2. 学会発表
- 1) Ishizu A, Nakazawa D, Shida H, Kusunoki Y, Miyoshi A, Nishio S, Tomaru U, Atsumi T, Yoshida M. NETs-ANCA vicious cycle in MPO-ANCA-associated vasculitis. 17<sup>th</sup> International Vasculitis and ANCA Workshop, London, 2015.
  - 2) Ishizu A, Inuma C, Waki M, Yamaguchi M, Kawakami A, Nishioka Y, Sasaki N, Tomaru U, Yoshiki T, Paletta D, Herrmann T. Establishment of vascular endothelial cell-reactive type II NKT cell clone from rat model of autoimmune vasculitis. 17<sup>th</sup> International Vasculitis and ANCA Workshop, London, 2015.
  - 3) 石津明洋. MPO-ANCA 関連血管炎における NETs-ANCA 悪循環. 第 59 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 Update」, 名古屋, 2015.
  - 4) 川上民裕, 志田玄貴, 中沢大悟, 外丸詩野, 石津明洋. 動物モデル全身に血栓形成を誘導させる新規抗リン脂質抗体の作成に成功した. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会ワークショップ「血管炎」, 名古屋, 2015.
  - 5) 志田玄貴, 中沢大悟, 外丸詩野, 川上民裕, 渥美達也, 石津明洋. 抗ラクトフェリン抗体の病原性. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会ワークショップ「血管炎」, 名古屋, 2015.

- 6) 宮島祥太, 外丸詩野, 石津明洋, 木内静香, 大井智貴, 笠原正典. 胸腺 T 細胞選択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役割. 第 104 回日本病理学会総会, 名古屋, 2015.
- 7) 伊藤智樹, 外丸詩野, 大村 優, 戸松留花, 石津明洋, 笠原正典. プロテアソーム機能低下マウスにおける記銘力障害の解析. 第 104 回日本病理学会総会, 名古屋, 2015.
- 8) 三次有奈, 山田真衣, 館山ゆう, 楠 由宏, 志田玄貴, 中沢大悟, 外丸詩野, 三好秀明, 渥美達也, 石津明洋. 高血糖による好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps: NETs) の形成亢進. 第 104 回日本病理学会総会, 名古屋, 2015.
- 9) 岩崎沙理, 古屋充子, 桑原博昭, 大槻雄士, 石津明洋, 桑原 健, 鈴木 昭. 気胸を反復し肺部分切除を契機に診断に至った BHD 症候群の一例. 第 104 回日本病理学会総会, 名古屋, 2015.
- 10) 木内静香, 外丸詩野, 辻 隆裕, 石津明洋, 鈴木 昭, 大塚紀幸, 伊藤智樹, 池田 仁, 深澤雄一郎, 笠原正典. ダウン症患者の胸腺におけるプロテアソームサブユニット  $\beta 5t$  の発現低下. 第 104 回日本病理学会総会, 名古屋, 2015.
- 11) 河内麻里亜, 横山達也, 大塚紀幸, 藤本俊郎, 池田 仁, 高木芳武, 石津明洋, 外丸詩野, 笠原正典. 壁在結節を伴う卵巣粘液産生腺癌の 3 例. 第 104 回日本病理学会総会, 名古屋, 2015.
- 12) 安部樹太郎, 有賀 茜, 外丸詩野, 木内静香, 石津明洋, 大塚紀幸, 清水知浩, 丸川活司, 松野吉宏, 笠原正典. 血管炎症候群の分類と臨床病理. Type B 胸腺腫, 胸腺癌におけるカテプシンの発現. 第 104 回日本病理学会総会, 名古屋, 2015.
- 13) 岡野達郎, 竹内そら, 相馬良直, 鈴木和 男, 鈴木浩也, 月田佐智子, 石津明洋, 川上民裕. 抗モエシン抗体は, 皮膚動脈炎が結節性多発動脈炎へ移行する時, 上昇する. 第 20 回血管病理研究会, 大阪, 2015.
- 14) 岩崎沙理, 岡本賢三, 小島哲弥, 藤田裕美, 清水亜衣, 鈴木 昭, 石津明洋. Wegener 肉芽腫症と Necrotizing sarcoid granulomatosis との鑑別に苦慮した一例. 第 20 回血管病理研究会, 大阪, 2015.
- 15) 石津明洋. 標本レビュー: Cogan 症候群の大動脈病変. 第 20 回血管病理研究会, 大阪, 2015.
- 16) 川上民裕, 岡野達郎, 竹内そら, 相馬良直, 鈴木和男, 鈴木浩也, 月田佐智子, 石津明洋. 抗モエシン抗体と皮膚動脈炎から結節性多発動脈炎への移行との関係. 第 21 回 MPO 研究会, 東京, 2015.
- 17) 志田玄貴, 八反田文彦, 佐藤 遥, 橋本展洋, 林 晃正, 三次有奈, 楠 由宏, 中沢大悟, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. MPO-ANCA 関連血管炎における NETs-ANCA 悪循環. 第 21 回 MPO 研究会, 東京, 2015.
- 18) 石津明洋. 病原菌と戦う好中球の必殺技 好中球細胞外トラップ. 北海道大学大学院保健科学研究院公開講座 2015. ようこそ! ヘルスサイエンスの世界へ, 札幌, 2015.
- 19) Ishizu A, Nakazawa D, Shida H, Kusunoki Y, Miyoshi A, Nishio S, Tomru U, Atsumi T. Macrophages transiently reinforce

neutrophil extracellular trap (NET)-related immunity and thereafter remove neutrophils that undergo NETosis. 第44回日本免疫学会総会・学術集会, 札幌, 2015.

20) Nishioka Y, Yamaguchi M, Kawakami A, Munehiro M, Tomaru U, Ishizu A. Identification of autoantigen recognized by rat vascular endothelial cell-reactive vasculitis-inducible type II NKT cell clone. 第44回日本免疫学会総会・学術集会, 札幌, 2015.

21) Miyajima S, Tomaru U, Ishizu A, Kiuchi S, Kasahara M. Aberrant expression of proteasomes affects T cell selection. 第44回日本免疫学会総会・学術集会, 札幌, 2015.

㊦. 知的財産権の出願・登録状況

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

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

皮膚筋性動脈炎において浸潤するリンパ球サブセットの検討

研究分担者 菅野 祐幸 信州大学学術研究院医学系教授

**研究要旨** 血管炎病変で浸潤するリンパ球に注目し、そのサブセットを検討した。ANCA 関連血管炎を除く皮膚筋性動脈炎の24症例について、CD3, CD4, CD8, CD20, CD56の免疫組織化学を施行し、疾患ごと、時相ごとに検討した。血管壁に浸潤するリンパ球は、疾患、時相にかかわらず、 $CD3 > CD20$ ,  $CD8 > CD4$  の傾向があった。また内膜に局限すると、CD3 陽性細胞の浸潤が優位で、CD20 陽性細胞は乏しく、陽性細胞をカウントしたところ CD4 陽性細胞に比べ CD8 陽性細胞が有意に多かった。CD56 陽性細胞はごくわずかであった。皮膚筋性動脈炎においては、CD8 による内皮傷害の関与が推察された。

**A. 研究目的** 血管炎においては多彩な免疫担当細胞の浸潤がみられる。その中で、血管炎病変で浸潤するリンパ球に注目し、そのサブセットを検討した。

**B. 研究方法**

ANCA 関連血管炎を除く皮膚筋性動脈炎の24症例(cutaneous arteritis (16例), polyarteritis nodosa (5例), rheumatoid vasculitis (3例))について、CD3, CD4, CD8, CD20, CD56の免疫組織化学を施行し、疾患ごと、時相ごとに検討した。  
(倫理面への配慮) ヒト組織を使用する研究のため、信州大学医学部医倫理委員会へ申請し、承認されている(承認番号3136)。

**C. 研究結果** 疾患、時相にかかわらず、血管壁に浸潤するリンパ球は、 $CD3 > CD20$ ,  $CD8 > CD4$  の傾向があった。また内膜に局限すると、CD3 陽性細胞の浸潤が優位で、CD20 陽性細胞は乏しく、陽性細胞をカウントしたところ CD4 陽性細胞に比べ CD8 陽性細胞

が有意に多かった。CD56 陽性細胞はごくわずかであった。  
皮膚筋性動脈炎においては、CD8 による内皮傷害の関与が推察された。

**D. 研究発表**

1. 論文発表  
一萬田正二郎、神宮邦彦、佐野健司、菅野祐幸. Segmental arterial mediolysis が疑われる胆嚢動脈の壁破綻により肝漿膜下血腫を来した1剖検例. 診断病理, 32 巻(4号), 303-306, 2015

Nakamura Y, Suzuki R, Mizuno T, Abe K, Chiba S, Horii Y, Tsuboi J, Ito S, Obara W, Tanita T, Kanno H, Yamauchi K. Therapeutic implication of genetic variants of IL13 and STAT4 in airway remodelling with bronchial asthma. Clin. Exp. Allergy (in press)

2. 学会発表: 一萬田正二郎、神宮邦彦、佐野健司、菅野祐幸. 胆嚢動脈のsegmental arterial mediolysisによる肝漿

膜下血腫から腹腔内穿破を来したと考えられた1 剖検  
例 第 104 回日本病理学会総会,2015.4.30-5.2, 名  
古屋

菅野祐幸、一萬田正二郎.慢性活動性 EB ウイルス  
感染症に合併する血管病変.第 12 回 EB ウイルス  
研究会,2015.7.20-21, 出雲

Ⓔ.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

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

研究分担者 土屋 尚之 筑波大学大医学医療系 教授

研究要旨

われわれは本研究班を中心とする多施設共同研究により、昨年度までに、日本人 AAV 356 例における HLA-DRB1, DPB1 遺伝子のアリルタイピングの結果を報告した。本年度は、さらに AAV 検体数を 468 例まで増やし、この関連をより詳細に検討した。MPA ( $P=7.7 \times 10^{-4}$ , Bonferroni 補正  $P$  [ $P_{\text{corr}}$ ]=0.016, オッズ比 [OR]=1.56, 95% 信頼区間 [CI] 1.21-2.01) および MPO-AAV ( $P=2.1 \times 10^{-4}$ ,  $P_{\text{corr}}=0.0043$ , OR=1.57, 95%CI 1.24-1.98)における DRB1\*09:01 アリル頻度の有意な増加、MPA ( $P=6.3 \times 10^{-4}$ ,  $P_{\text{corr}}=0.013$ , OR=0.47, 95%CI 0.30-0.74) および MPO-AAV ( $P=2.3 \times 10^{-5}$ ,  $P_{\text{corr}}=4.9 \times 10^{-4}$ , OR=0.42, 95%CI 0.28-0.64) における DRB1\*13:02 アリル頻度の有意な減少が確認された。ヨーロッパ系集団における GPA の感受性アリルである DPB1\*04:01 は、連鎖不平衡にある DRB1\*13:02 によって調整すると、日本人においても PR3-AAV との関連が検出された (corrected  $P_{\text{adjusted}}=0.019$ ,  $OR_{\text{adjusted}}=3.48$ , 95%CI 1.55-7.78)。一方、DPB1\*04:01 は、DRB1\*13:02 との連鎖不平衡による二次的な関連により、MPO-AAV では減少を示した。PR3-AAV と MPO-AAV に対する DPB1\*04:01 の逆方向の関連と、ヨーロッパ系集団では頻度が高く日本人集団では頻度が低い DPB1\*04:01 の分泌の違いが、両集団における AAV 発症率の違いに関与している可能性が示唆された。

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)。われわれは本研究班を中心とする多施設

共同研究により、昨年度までに、日本人 AAV 356 例における HLA-DRB1, DPB1 遺伝子のアリルタイピングにより、MPA、MPO-ANCA 陽性群において DRB1\*09:01 が疾患感受性に関連することを報告してきた

(Tsuchiya et al., J Rheumatol 2003, Tsuchiya et al., Genes Immun 2006, Tsuchiya, Clin Exp Nephrol 2013)。また、*DRB1\*13:02* が疾患抵抗性に関連することを見出した。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* 領域に最も強い関連が報告され (Lyons et al., N Engl J Med 2012)、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-DPB1\*04* アリルが強く関連すると報告された (Xie et al., Arthritis Rheum 2013)。われわれは、日本人集団においても、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ることを見出した。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

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

AAV のような難治性疾患の遺伝要因の解明は、将来的に、ハイリスク群の同定、遺伝因子と相互作用する環境要因の探索とそれを利用した予防医学の開発にむすびつく

と期待される。昨年度までの本研究班において、日本人 AAV 356 例うち MPA 220 例、GPA 69 例、MPO-ANCA 陽性 300 例、PR3-ANCA 陽性 41 例)の *HLA-DRB1*、*DPB1* 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、合計 AAV 468 例について、*DRB1*、*DPB1* 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 [槇野班]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 468 例と、日本人健常対照群 596 例を対象とした。AAV の内訳は、European Medicines Agency (EMA)アルゴリズムに基づく分類では、MPA 285 例、GPA 92 例、EGPA 56 例、分類不能血管炎 35 例、抗体特異性別では、MPO-ANCA 陽性 377 例、PR3-ANCA 陽性 62 例であった。

*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」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. 臨床分類別の関連解析

EMEA 分類別の解析では、アリル頻度の比較において、MPA における *DRB1\*09:01*

の有意な増加 ( $P=7.7 \times 10^{-4}$ , Bonferroni 補正  $P$  ( $P_{\text{corr}}=0.016$ , オッズ比[OR] 1.56, 95%信頼区間[CI] 1.21-2.01)と、*DRB1\*13:02* の有意な減少 ( $P=6.3 \times 10^{-4}$ ,  $P_{\text{corr}}=0.013$ , OR 0.47, 95%CI 0.30-0.74) が確認された。*DPB1* では、*DPB1\*04:01* が減少傾向を示した ( $P=0.0090$ ,  $P_{\text{corr}}=0.081$ , OR 0.51, 95%CI 0.31-0.85) が、これは、*DRB1\*13:02* との連鎖不平衡による二次的な減少であった。

一方、GPA においては *DRB1\*08:02* の増加傾向 ( $P=0.0064$ ,  $P_{\text{corr}}=0.13$ , OR 2.67, 95%CI 1.38-5.17) が検出されたが、*DRB1\*09:01*, *DRB1\*13:02* の関連は検出されなかった。*DPB1* にも有意な関連を示すアリルは見られなかった。しかし、連鎖不平衡の見られる *DRB1\*13:02* と *DPB1\*04:01* を互いに調整すると、*DRB1\*13:02* には抵抗性 ( $P_{\text{adjusted}}=0.0066$ , corrected  $P_{\text{adjusted}}=0.14$ , OR 0.29, 95%CI 0.11-0.68), *DPB1\*04:01* には感受性 ( $P_{\text{adjusted}}=0.015$ , corrected  $P_{\text{adjusted}}=0.14$ , OR 2.55, 95%CI 1.17-5.48) との関連傾向が認められた。

### 2. ANCA 特異性による分類別の関連解析

ANCA 特異性別の分類では、MPO- AAV 群では、*DRB1\*09:01* の有意な増加 ( $P=2.1 \times 10^{-4}$ ,  $P_{\text{corr}}=0.0043$ , OR 1.57, 95%CI 1.24-1.98)、*DRB1\*13:02* の有意な減少 ( $P=2.3 \times 10^{-5}$ ,  $P_{\text{corr}}=4.9 \times 10^{-4}$ , OR 0.42, 95%CI 0.28-0.64) が検出された。*DPB1\*04:01* においても有意な減少が観察された ( $P=2.1 \times 10^{-4}$ ,  $P_{\text{corr}}=0.0019$ , OR 0.40, 95%CI 0.24-0.67) が、MPA 同様、これは *DRB1\*13:02* との連鎖不

平衡による二次的関連であった。一方、PR3-ANCA 陽性 AAV では、*DRB1*、*DPB1* ともに有意な関連を示すアリルは検出されなかったが、互いの連鎖不平衡を調整すると、*DRB1\*13:02* に減少傾向 (Padjusted=0.028, corrected Padjusted=0.59, OR 0.36, 95%CI 0.14-0.86), *DPB1\*04:01* に増加 (Padjusted=0.0021, corrected Padjusted=0.019, OR 3.48, 95%CI 1.55-7.78) が検出された。

### 3. 考察

本研究の結果、MPO-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。

さらに、サンプルサイズの増加に伴い、GPA、PR3-AAV において、互いに連鎖不平衡にある *DRB1\*13:02*、*DPB1\*04:01* を調整すると、*DRB1\*13:02* と抵抗性、*DPB1\*04:01* と感受性の関連傾向が認められることが明らかになった。*DPB1\*04:01* はヨーロッパ系集団における GPA、PR3-AAV の感受性アリルであることから、日本人集団においてもこの傾向が存在することが示唆された。

*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 (ヨーロッパ系アメリカ人におけるアリル頻度は 42.5%, <http://www.allelefreqencies.net/>)、アジア集団における頻度は高くない (日本人 6.3%)。 *DPB1\*04:01* が GPA、PR3-AAV の疾患感受性と、および、(*DRB1\*13:02* との連鎖不平

衡を介して)MPA、MPO-AAV に対する抵抗性との関連を示すことを考慮すると、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確認された。

(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

#### 1. 論文発表

1. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Masuo K, Nakajima F, Funano S, Tanaka Y, Komiya A, Fukui N, Sawasaki T, Tadokoro K, Nose M, Tsuchiya N, Tohma S. Autoantibody profiles in collagen disease patients with interstitial lung disease

- (ILD): Antibodies to major histocompatibility complex class I-related chain A (MICA) as markers of ILD. Biomarker Insights 2015;10: 63-73 doi: 10.4137/BMIMI.S28209.
2. Tsuchiya N, Ohashi J. Editorial: Human immune system diversity and its implications in diseases. J Hum Genet 60: 655-656; doi:10.1038/jhg.2015.101
  3. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Tsuchiya N, Tohma S. Genetics of interstitial lung disease: Vol de Nuit (Night Flight). Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine 2015;9(S1) 1-7 doi: 10.4137/CCRPRPM.S23283.
  4. 土屋尚之: 膠原病および類縁疾患のゲノム解析の現況 ~ GWAS および post GWAS. リウマチ科 2015;54(4), 473-479.
  5. 土屋尚之, 川崎綾, 岡笑美, 古川宏: リウマチ・膠原病とHLA. MHC. 2015; 22(2), 74-83.
2. 学会発表
1. 土屋尚之. ヒト免疫系遺伝子多様性とリウマチ性疾患(平成 27 年度日本リウマチ学会賞受賞講演). 第 59 回日本リウマチ学会, 2015 年 4 月 23 日-25 日, 名古屋.
  2. 土屋尚之. リウマチ性疾患のゲノム医学(教育研修講演). 第 59 回日本リウマチ学会, 2015 年 4 月 23 日-25 日, 名古屋.
  3. Tsuchiya N, Hasebe N, Hidaka M, Sada K-e, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Yamagata K, Sumida T, Miyasaka N, Tohma S, Ozaki S, Matsuo S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Kawasaki A. Genetic background of ANCA-associated vasculitis in the Japanese population (Symposium). 第 59 回日本リウマチ学会, 2015 年 4 月 23 日-25 日, 名古屋.
  4. 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, 大野滋, 片山雅夫, 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. LILRA4 多型と全身性エリテマトーデスの関連の検討. 第 59 回日本リウマチ学会, 2015 年 4 月 23 日-25 日, 名古屋.
  5. 土屋尚之. 膠原病のゲノム解析. 第 88 回金沢皮膚研究会, 2015 年 7 月 9 日, 金沢.
  6. Kawasaki A, Furukawa H, Kondo Y, Nagaoka S, Shimada K, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tohma S, Tsuchiya N. Association study of *LILRA4* with systemic lupus erythematosus in a Japanese population. 11th International Congress on Systemic Lupus Erythematosus, September 2-4, 2015, Vienna.

7. 土屋尚之. リウマチ・膠原病と HLA. (教育講演・認定 HLA 技術者講習会)。第 24 回日本組織適合性学会、2015 年 9 月 12 日、水戸。
8. 山下計太、川崎綾、松下貴史、古川宏、長岡章平、島田浩太、杉井章二、片山雅夫、廣畑俊成、岡本享、千葉実行、末松栄一、瀬戸口京吾、右田清志、住田孝之、當間重人、長谷川稔、藤本学、佐藤伸一、竹原和彦、土屋尚之. ヒト全身性強皮症と FLII 遺伝子マイクロサテライト多型との関連。第 2 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス 2015 年 10 月 2 日、東京。
9. 山下計太、川崎綾、松下貴史、古川宏、長岡章平、島田浩太、杉井章二、片山雅夫、廣畑俊成、岡本享、千葉実行、末松栄一、瀬戸口京吾、右田清志、住田孝之、當間重人、長谷川稔、藤本学、佐藤伸一、竹原和彦、土屋尚之. *FLII* 遺伝子発現に関連するマイクロサテライト多型と全身性強皮症との関連。第 60 回日本人類遺伝学会、2015 年 10 月 15-17 日、東京。
10. 川崎綾、古川宏、西田奈央、近藤裕也、伊藤聡、松本功、草生真規雄、天野浩文、須田昭子、長岡章平、瀬戸口京吾、永井立夫、廣畑俊成、島田浩太、杉井章二、岡本享、千葉実行、末松栄一、大野滋、片山雅夫、河野肇、徳永勝士、高崎芳成、橋本博史、住田孝之、當間重人、土屋尚之. *LILRA4* 遺伝子多型と全身性エリテマトーデスの関連の検討。第 60 回日本人類遺伝学会、2015 年 10 月 15-17 日、東京。
11. Hachiya Y, Kawasaki A, Matsushita T, Furukawa H, Nagaoka S, Shimada K, Sugii S, Setoguchi K, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Katayama M, Hirohata S, Kono H, Migita K, Sumida T, Tohma S, Hasegawa M, Fujimoto M, Sato S, Takehara K, Tsuchiya N. Association of HLA-G and leukocyte immunoglobulin-like receptor A3 polymorphisms with the susceptibility to pulmonary hypertension in systemic sclerosis. 2015 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, Nov 8, 2015, San Francisco, USA.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)  
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・改訂に反映させることを企図し、2 つの Clinical Question について Systematic Review を行った結果を、ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン改訂に反映させることとなった。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進めた。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を行った。

#### 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・改訂に反映させることを第一の目的とした。そのために、2 つの clinical question について systematic review を行った。また、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を目的に、コンサルテーション用のフォーマットの作成、コンサルタントの確保、および連絡手段、検体搬送手段の実際的な計画策定を行った。さらに平成16年度に本研究班が作製の「血管炎アトラス」の改訂にあたり、Webコンテンツの作成を病理分科会として企画した。

#### B. 研究方法

1. Systemic review が可能な以下の2つのCQについて、網羅的に文献検索を行い、分科会で検討した。  
CQ1. わが国の ANCA 関連血管炎患者について、Berdenらの分類(糸球体病変の組織学的クラス分類)を適用する

ことは有益か? CQ2. わが国の PR3-ANCA 陽性 MPA/GPA と MPO-ANCA 陽性 MPA/GPA について、臓器障害の程度に違いがあるか? の2点について systematic review を行った。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推進した。依頼用紙、回答用紙の書式、およびマニュアル案の検討を行った。また、コンサルタントの人選に参画し、コンサルタント名簿の作成を行った。3. 血管炎アトラスの病理項目について、薬剤誘発 ANCA 関連血管炎および抗リン脂質症候群の項を作成し、その他の項目についても検討に加わった。

C. 研究結果 1. 昨年度の以下の2点のCQについて systematic review 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)は適用可能か?

CQ2: 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?

それぞれ一次スクリーニングで4500余りの文献から

数件程度の文献を絞りこみ、さらに二次スクリーニングで CQ1 は3件、CQ2 は6件の文献を選択した。これらを review し、CQ1 に対する A1: 有益である。ただし、Berdeman 分類の mixed type の診断には慎重を要する。CQ2 に対する A2; MPA については、ほぼ全てが MPO-ANCA 陽性であり、PR3-ANCA 陽性例は稀であるため、比較は困難である。PR3-ANCA 陽性 GPA と MPO-ANCA 陽性 GPA には、後者に 1) 女性が多い、2) 高齢である、3) 中耳炎が多い、4) 鼻、副鼻腔病変が少ない、5) 間質性肺炎が多いといった特徴がある可能性がある。という Systematic review 結果を得た。

2. コンサルテーションシステム構築について、平成26年度に決定した運用規則原案に則り、菅野班員が作成した依頼用紙、回答用紙案、運用マニュアル案を検討し、最終レイアウトおよび運用マニュアルを決定した。また、コンサルタントに関し、本臨床病理分科会メンバーに加え、腎病理学会から推薦の数名、その他を加えることに決定した。

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年度をベースとして改訂を加えたウェブコンテンツを作成するとともに、CHCC2012 で新たに提唱されたカテゴリーに関しては新規に執筆を行った。この作業の中で薬剤性 ANCA 関連血管炎の項を新規に執筆し、抗リン脂質症候群の項を改訂した。

D. 健康危険情報 該当なし

し

E. 研究発表

1. 論文発表

1. ○Onishi S, Adnan E, Ishizaki J, Miyazaki T,

Tanaka Y, Matsumoto T, Suemori K, Shudou M, Okura T, Takeda H, Sawasaki T, Yasukawa M, Hasegawa H. Novel Autoantigens Associated with Lupus Nephritis. PLoS One. 2015;10(6):e0126564.

2. ○Nakata H, Miyazaki T, Iwasaki T, Nakamura A, Kidani T, Sakayama K, Masumoto J, Miura H. Development of tumor-specific caffeine-potentiated chemotherapy using a novel drug delivery system with Span 80 nano-vesicles. Oncology reports. 2015;33(4):1593-8.

3. ○Mokuda S, Miyazaki T, Ubara Y, Kanno M, Sugiyama E, Takasugi K. CD1a(+) survivin(+) dendritic cell infiltration in dermal lesions of systemic sclerosis. Arthritis Res Ther. 2015;17:275.

4. ○Mokuda S, Miyazaki T, Ito Y, Yamasaki S, Inoue H, Guo Y, Kong WS, Kanno M, Takasugi K, Sugiyama E, Masumoto J. The proto-oncogene survivin splice variant 2B is induced by PDGF and leads to cell proliferation in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. Scientific reports. 2015;5:9795.

5. ○Kawashima M, Usui T, Okada H, Mori I, Yamauchi M, Ikeda T, Kajita K, Kito Y, Miyazaki T, Fujioka K, Ishizuka T, Morita H. TAFRO syndrome: 2 cases and review of the literature. Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association. 2015:1-5.

6. ○Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, Miyazaki T, Ideta T, Kochi T, Imai K, Suetsugu A, Takai K,

Shimizu M, Moriwaki H. Impact of serum glycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein levels on liver functional reserves and mortality in patients with liver cirrhosis. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2015.

7. ○ Adachi Y, Mizutani Y, Shu E, Kanoh H, Miyazaki T, Seishima M. Eosinophilic fasciitis associated with myositis. *Case reports in dermatology*. 2015;7(1):79-83.

8. ○Tokuzumi M, Fujisawa T, Shu E, Kanoh H, Saigo C, Miyazaki T, Hamaguchi Y, Seishima M. Anti-SRP Antibody-positive Myopathy with Universal Alopecia and Multiple Vitiligo. *Acta dermato-venereologica*. 2015;95(4):497-498.

## 2. 学会発表

1. Miyazaki T, Kobayashi K, Suzui N, Saigo C, Seishima M, Nose M. A novel model for lupus erythematosus derived from (MRL/lpr x C3H/lpr) recombinant-inbred mouse strain. 第104回日本病理学会総会, 2015年4月30日~5月2日, 名古屋, 日本病理学会会誌 104(1) 284, 2015.

2. 大西 佐知子, 石崎 淳, 宮崎 龍彦, 山崎 仁志, 末盛 浩一郎, 松本 卓也, 安川 正貴, 長谷川 均. 自己抗体 ループス腎炎の新たな自己抗原の同定と解析. 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2015年4月23日~25日, 名古屋, 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;59回:404, 2015

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 27 年度終了報告書

国際協力分科会活動報告

血管炎の国際共同研究  
(DCVAS, GPA 日英比較研究, RITAZAREM)

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	小林茂人	順天堂越谷病院内科 教授
	濱野慶朋	東京都健康長寿医療センター 腎臓内科 部長
	古田俊介	千葉大学医学部附属病院臨床試験部/膠原病内科学 助教
	猪原登志子	京都大学医学部臨床研究総合センター 助教
研究協力者	原淵保明	旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 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
	武曾恵理	公益財団法人田府興風会医学研究所附属北野病院 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
	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・アレルギー研究室 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
	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
	杉井章二	東京都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科 部長
	川上民裕	聖マリアンナ医科大学皮膚科 准教授

**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つの国際共同研究プロジェクトが進められている。DCVAS（欧州リウマチ学会/米国リウマチ学会主導による原発性全身性血管炎の分類・診断基準 作成のための研究）では国際的な症例登録が継続されており、わが国からも18施設が参画して追加の症例を登録中である。GPA（多発血管炎性肉芽腫症）日英比較研究は、我が国から14施設が参加し、疾患重症度や予後などを比較する後ろ向き観察研究である。症例データ収集後の解析が終了し、臨床徴候、生命予後、腎予後、再発等について、相違点と類似点が明らかとなり、現在

論文投稿中である。RITAZAREM（再発性 ANCA 関連血管炎の寛解維持療法におけるリツキシマブとアザチオプリンを比較する国際ランダム化比較試験）には我が国から 7 施設が参加し、現時点で 5 症例が登録された。現在まだ症例登録期間中であり、更なる症例登録が期待される。

#### A. 研究目的 血管炎に関する日本と海外の研究の状況・成

果をお互いに共有しつつ、国際共同研究に参加し、日本と欧米の血管炎の異同を知ることによって、血管炎の原因、疫学、臨床症状、新しい治療法などに関して内外の理解を深める。そして、医療の標準化をめざした診療ガイドラインの作成とその根拠となるエビデンス構築に貢献することが目的である。

#### B. 研究方法

- 1) DCVAS; 国際会議へ出席し、討議に参加する。日本での検討事項は当研究班に報告し、論議事項は当研究班にて決定される。申請書類の作成、臨床記録票の作成、登録症例の暗号化、国際事務局への症例登録は当分科会が行う。倫理的妥当性は代表者が所属する各施設の倫理委員会に諮る。
- 2) GPA 日英比較研究; 日本の参加施設募集を研究班全体に諮り、運営委員会を設けて症例収集に向けて検討する。申請書類および臨床記録票の作成は英国側と共同して行い、登録症例の暗号化、症例登録は当分科会が行う。倫理的妥当性は代表者が所属する各施設の倫理委員会に諮る。
- 3) RITAZAREM; 諸外国で開始された国際共同臨床試験へ日本が参画するにあたり、共通の臨床試験プロトコルを基本的に

変更することなく施行できるように日本 国内での体制を整える。同時に、試験中央組織

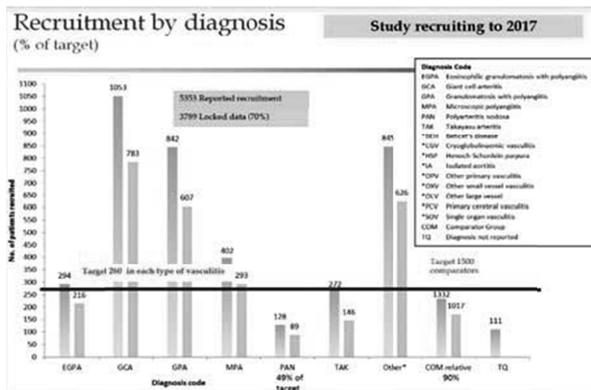
である欧州血管炎グループ (EUVAS)、米国血管炎臨床研究コンソーシアム (VCRC) および中央試験事務局との契約を締結するための条件を明らかにし、解決する。本研究は、介入を伴うランダム化比較臨床試験として UMIN-CTR に登録し、倫理的妥当性は代表者が所属する各施設の倫理委員会に諮る。

#### C. 研究結果

1) DCVAS; 当初 (2011 年度)、日本の 15 施設が参加し、登録が行われた (研究統括者当研究班 榎野班長)。しかし、目標症例数に達していないことより、EUVAS および VCRC から日本からの再度登録を促す依頼があった。前回は DCVAS 登録規定が曖昧であったが、現時点では改善された。2012 年度に日本からも再登録を行うことが本研究班で承認され、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 128 施設より 5,353 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 18 施設からの 196 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 2017 年 12 月までとなり、特に、結節性多発動脈炎、高安動脈炎、対照疾患症例などの登録が求められている。

登録症例の疾患別内訳 (2015 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担当者（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。

昨年度に症例収集は終了し、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。解析結果の概略は以下の通りである。日本の GPA は英国と比較して、1) 高齢発症、2) PR3-ANCA 陽性率が低い、3) 発症時の血清クレアチニン値が低い、4) 肺病変の合併割合が高い、ことが確認された。一方、5 年生存率は英国が優れていたが、無再発生存

率は日本の方が高いという結果が得られている。本年度は論文がなされ、現在投稿中である。

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、試験組織が立ち上がった

（RITAZAREM-JP グループ代表者 宮崎大学 藤元）。2013 年 8 月に RITAZAREM-JP キックオフミーティングを行い、国内 7 施設（宮崎大学、岡山大学、杏林大学、千葉大学、帝京大学、北野病院、東京都健康長寿医療センター）による多施設共同試験として実施準備を開始した。2013 年 12 月に、中央スポンサー、日本側スポンサー、日本側 Lead Site の三者間で共同研究契約

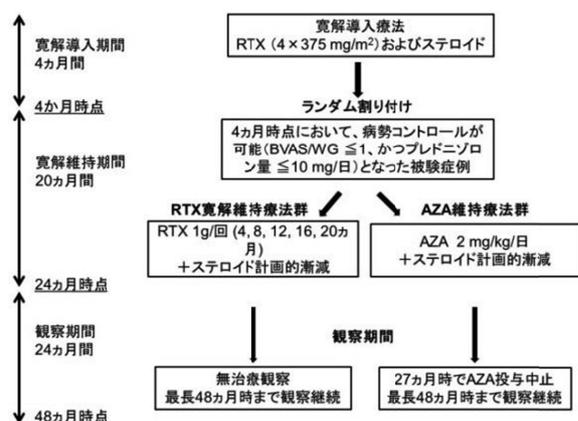
（Collaboration Agreement）締結のための文書取り交わし、臨床研究保険加入契約、2014 年 2 月に ICH-GCP 準拠での各種手順書の整備、国内予定全施設 FWA 登録の完了が確認された。現在、宮崎大学、北野病院、千葉大学、岡山大学、帝京大学、杏林大学、東京都健康長寿医療センターでの倫理委員会承認、各種手続きが完了し、当該 7 施設において試験施設登録が完了した。2014 年 6 月 23 日より日本での被験者登録が開始された。

2015 年 11 月現在、全世界で 37 施設が試験を開始し、これまでに全世界合計 151 名の被験者が登録された。このうち 121 名が 4 ヶ月に達しランダム化された。なお、現時点では我が国からの登録症例は 5 症例で、4 ヶ月以

内に寛解に至らなかった 1 例を除いた 4  
例がランダム化されてい

る。今後の症例登録が期待されている。2015年12月までが、当初の登録期間であったが、現在延長されている。

【RITAZAREM 試験 研究デザイン】



D. 考案 血管炎の分類、診断に関しては、世界統一さ

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

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

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

Ⅴ. 研究発表

1. 論文発表

1) Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Takasaki Y, Amano K, Fujimoto S, Muso E, Murakawa Y, Arimura Y, Makino H; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Different responses to treatment across classified diseases and severities in Japanese patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: a nationwide prospective inception cohort study. *Arthritis Res Ther* 17(1):305, 2015

2) 松尾 清一, 木村 健二郎, 有村 義宏, 武曾 惠理, 藤元 昭一, 長谷川 みどり, 要 伸也, 臼井 丈一, 猪原 登志子, 小林 正貴, 板橋 美津世, 北川 清樹, 平橋 淳一, 天野 宏一, 伊藤 聡, 佐田 憲映, 土橋 浩章, 針谷 正祥, 藤井 隆夫, 山田 秀裕, 和田 隆志, 丸山 彰一, 今井 裕一, 横山 仁, 吉田 雅治, 山縣 邦弘, 湯村 和子, 川村 哲也, 廣村 桂樹, 厚生労働科研「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(RPGN)診療ガイドライン作成分科会:エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン 2014. *日本腎臓学会誌* 57(1):139-232, 2015

3) 猪原登志子, 藤元昭一, 鈴木和男, 遠藤知美, 武曾惠理, PEXIVAS グループ: ANCA 関連血管炎に対するアフェレーシス療法 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 *日本アフェレーシス学会雑誌* 34(2):120-125, 2015 4) 藤元昭一:特集 ANCA 関連血管炎(AAV), AAV に関する国内外の疫学. *リウマチ科* 54(6):575-580, 2015

## 2. 学会発表

1) Iwakiri T, Sato Y, Kitagawa K, Wada T, Kitamura K, Fujimoto S: Poor renal outcome of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. 17<sup>th</sup> International Vasculitis & ANCA Workshop 2015, April (London, UK)

2) 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(川越) 2015年10月

## Ⅱ. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業:難治性血管炎に関する調査研究)  
分担研究 2015 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

2015年11月7日(土曜日)にPre-ACR(アメリカリウマチ学会) Vasculitis Clinical Research Investigators Meeting が、サンフランシスコ Parc 55 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、5353 症例の登録が完了したが、2017 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 京都大学  
大学院医学研究科腎臓内科学、佐藤祐二 宮崎  
大学医学部附属病院血液浄化療法部 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

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

#### B. 研究方法 国際会議への参加を依頼され、出席・討議に

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

#### C. 研究結果

##### Vasculitis Clinical Research

##### Investigator's meeting

米国の血管炎の研究グループ Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC: 主任研究者 Peter Merkel) を中心とした国際研究会議であり、本年から”Pre-ACR Vasculitis Clinical Research Investigator's meeting”との新しい名称で、アメリカリウマチ学会(ACR)の開催前日の 2015 年 11 月 7 日(土)サンフランシスコ Parc 55 ホテルで開催された(表 1)。海外からの研究グループは、米: VCRC、欧州: EUVAS、仏: FVSG、日本: 難治性血管炎研究班、トルコが参加した。日本からは有村義宏、吉藤 元、猪原登志子、武曾恵理、河野 肇、駒形嘉紀、鈴木和男、橋

本博史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。

##### 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。

2015 年 9 月上旬の時点で、世界 32 各国、5353 症例(昨年 4290 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。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. 考察 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 論文発表

1. Fujimoto S, Kobayashi S, Suzuki K. Epidemiology and classification of vasculitis-international comparative study and latest international trend. Nihon Jinzo Gakkai Shi. 2014;56(2):80-6.

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.

## 書籍

1. 小林茂人、強直性脊椎炎。今日の診断指針。金澤一郎、永井良三、医学書院。東京 2015:1310-1311

2. 小林茂人。骨・関節疾患に対する扁桃摘出術の有効性は？ EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療 2015-2016。池田勝久、武田憲昭、香取幸夫、原淵保明、丹生健一編、中外医学社。東京 2015;368-372

## 総説

1. 小林 茂人 脊椎関節炎の病態・診断・治療：強直性脊椎炎。分子リウマチ治療 2015; 8(4):184-190.

2. 小林 茂人。ロコモティブシンドロームのすべて、ロコモティブシンドロームを構成する疾患 関節リウマチとその関連疾患 その他のリウマチ性疾患。日本医師会雑誌 2015;144.S214-S216.

3. 小林 茂人。内科(リウマチ・膠原病)からみた皮膚血管炎・血管障害の臨床。日本皮膚科学会雑誌 2015;125(4):725.

4. 小林 茂人, 木田 一成。高齢者のリウマチ性疾患-診断や治療における注意点。巨細胞性動脈炎。リウマチ科 2015;53:39-46.

5. 小林 茂人, 木田 一成。反応性関節炎 (ReA)(ライター症候群)。日本臨床 別冊 新領域別症候群シリーズ No.34 免疫症候群 第2版 2015; 34:694-697.

## 学会発表

1. 立山 香織, 岸部 幹, 森田 由香, 吉田 尚弘, 國本 泰臣, 松井 隆道, 坂口 博史, 岡田 昌浩, 渡辺 毅, 稲垣 彰, 小林 茂人, 飯野 ゆき子, 村上 信五, 高橋 晴雄, 東野 哲也, 原淵 保明, 日本耳科学会 ANCA 関連血管炎性中耳炎全国調査ワーキンググループ。発症型別にみた ANCA 関連血管炎性中耳炎の臨床的特徴と経過。Otology Japan 2015; 25(4): 565

2. 多田 久里守, 林 絵利, 小笠原 倫大, 山路 健, 田村 直人, 小林 茂人, 井上 久, 高崎 芳成。その他の膠原病 TNF 阻害薬の変更を行った強直性脊椎炎患者 4 例の解析。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 59 回 2015; 369.

3. 土屋 尚之 長谷部 成美, 日高 操希, 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,

有村 義宏, 針谷 正祥, 川崎 綾. ANCA 関連血管炎の Update 日本人集団における ANCA 関連血管炎の遺伝素因. 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 59 回 2015:222.

4. 谷口 義典, 小林 茂人, 公文 義雄, 寺田 典生, 岸本 暢将. 脊椎関節炎の Update(診断と治療) 脊椎関節炎の最新治療薬の話題. 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 59 回 2015:189.

5. 岸本 暢将, 小林 茂人, 谷口 義典, 富田 哲也, 岡田 正人. 脊椎関節炎の Update(診断と治療) 診断・分類基準の進歩と問題点 誤りやすい症状の注意. 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 59 回 2015:188.

6. 小林 茂人. 内科(リウマチ・膠原病)からみた皮膚血管炎・血管障害の臨床. 日本皮膚科学会雑誌 2015;125(4):725.

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

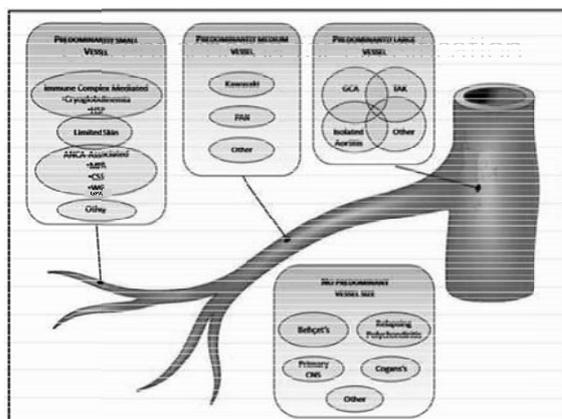


図 1. 血管炎の分類法 ((案)) (DCVAS による)

DCVAS 2015年9月地域別の登録状態

PARTICIPANT ENROLMENT as of September 2015			
	Total sites	Total patients recruited	% patients recruited
Europe	66	3314	62%
North America	22	1103	21%
Rest of world	40	936	17%
<b>TOTAL</b>	<b>128</b>	<b>5353</b>	<b>3月は4932症例</b>

図 2. 現在の登録症例と地域別登録症例数

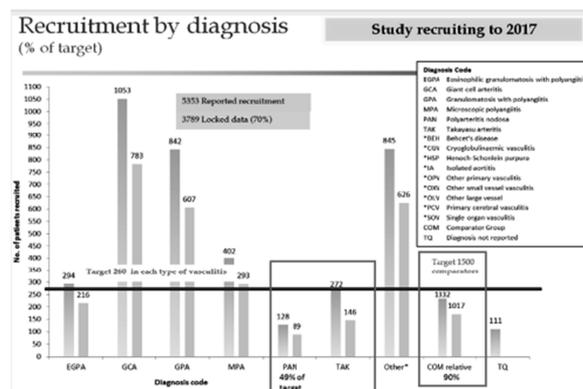


図 3. 疾患別登録数の現状：PAN, TAK および対象症例の登録が必要である。

---

**VASCULITIS CLINICAL RESEARCH INVESTIGATORS MEETING**

**Saturday November 7, 2015: 12:00 PM – 5:00 PM**

**San Francisco, CA, USA**

---

*CHAIR: PETER A. MERKEL*

**WELCOME AND INTRODUCTIONS**

- 1) Update on ACR-EULAR Diagnosis and Classification Study (DCVAS) and PedsVAS
  - 2) Update on studies of the Japanese Research Committee on Intractable Vasculitides
  - 3) Update on current trials of the French Vasculitis Study Group
  - 4) Update on trials of the Vasculitis Clinical Research Consortium:
    - i) VCRC trial of abatacept for LVV (AGATA)
    - ii) VCRC trial of prednisone in GPA (TAPIR)
    - iii) VCRC trial for cutaneous vasculitis (ARAMIS)
    - iv) VCRC study of gene expression in cutaneous vasculitis (CUTIS)
  - 5) VCRC-EUVAS collaborative trials:
    - i) Plasma exchange in AAV (PEXIVAS)
    - ii) Rituximab for maintenance in AAV (RITAZAREM)
    - iii) Abatacept for GPA (ABROGATE)
  - 6) Update on other VCRC activities
  - 7) Update on other activities of the European Vasculitis Society (EUVAS)
  - 8) Other multicenter projects
    - a) Trial of trafermin (genetical recombination) gelatin hydrogel for osteonecrosis (TRION)
    - b) Vascular ultrasound in patients suspected of having giant cell arteritis (EUREKA)
  - 9) Industry-sponsored, multi-centered clinical trials:
    - i) Tocilizumab for giant cell arteritis (GiACTA)
    - ii) Sirukumab for giant cell arteritis (SIRRESTA)
    - iii) Apremilast for Behçet's syndrome (RELIEF)
    - iv) Mepolizumab for EGPA (MIRRA)
    - v) CCX 168 (C5A inhibitor) for ANCA-associated vasculitis (CLASSIC and CLEAR)

*b) Group discussion of current status/opportunities for trials in vasculitis*
  - 10) Upcoming vasculitis research meetings
    - a) 18<sup>th</sup> International Vasculitis & ANCA Workshop–Tokyo, Japan, March 25-28, 2017
    - b) 17<sup>th</sup> International Conference on Behçet's Disease–Matera, Italy, September 15-17, 2016
    - c) 2nd Symposium and Imaging Workshop for PMR/GCA/LVV–Southend, UK March 10-13, 2016
- COFFEE/TEA BREAK**
- 11) The Vasculitis Patient-Powered Research Network
  - 12) Update on Vasculitis Registries
    - a) The V-PPRN-VCRC Vasculitis Pregnancy Registry
    - b) The VCRC Patient Contact Registry
    - c) BrainWorks Database
    - d) UK and Ireland Vasculitis Registry (UKIVAS)
    - e) Turkish Takayasu's Arteritis Registry
  - 13) OMERACT Vasculitis Working Group Activities
  - 14) Updates on multi-centered genetic studies: AAV, GCA, TAK, EGPA, others
  - 15) General discussion and proposals/ideas for new studies
- CLOSE**



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

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

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

研究分担者 古田俊介 千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科 特任講師

【研究要旨】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、研究結果を英文誌へ投稿中である。

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。再発にかかわる因子については比例ハザードモデルを用いて多変量解析をおこなった。

(倫理面への配慮)参加施設は倫理審査委員会の審査を受けており、臨床研究に

関する倫理指針を遵守している。

- C. 研究結果:英国と比較して日本の GPA はより高齢発症で、PR3-ANCA 陽性率が低く、発症時の Cre が低く、肺病変の合併割合が高かった。治療に関しては、ステロイドの初期量に差はないものの減量の速度は日本のほうが遅いという結果であった。また、シクロフォスファミドの使用頻度は変わらないものの、日本は積算量が少なかった。5 年生存率は英国が優れていたが、無再発生存率は日本のほうが高かった。PR3-ANCA 陽性例にしぼった解析(日本人 50 例、イギリス人 109 例)では、発症年齢と肺病変合併割合の有意差が消失した。PR3-ANCA 陽性の典型的な GPA に限定すれば、過去のMPAに関する研究で見られたような phenotype の大きな地域差は認めなかった。
- D. 健康危険情報:該当なし
- E. 研究発表:英文誌へ投稿中(the Journal of Rheumatology)
- 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 27 年度終了報告書 診

療ガイドラインの評価・検討と普及に関する検討

研究分担者	高崎芳成	順天堂大学医学部 膠原病内科	教授
	要 伸也	杏林大学第一内科 腎臓・リウマチ膠原病内科	教授
	川上民裕	聖マリアンナ医科大学 皮膚科	准教授
	杉山 斉	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科慢性腎臓病対策腎不全治療学	教授
	竹内 勤	慶應義塾大学リウマチ内科学	教授
	土屋尚之	筑波大学医学医療系分子遺伝疫学	教授
	藤井隆夫	和歌山県立医科大学附属病院リウマチ膠原病内科	教授
	本間 栄	東邦大学 医療センター大森病院 呼吸器内科	教授
	中岡良和	国立循環器病センター血管生理学部	部長
	原淵保明	旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室	教授
研究協力者	野澤和久	順天堂大学医学部 膠原病内科	准教授

研究要旨 横断協力分科会は、本研究の各分科会で検討されたガイドライン（GL）の評価及び意見を統合し、整合性のある診療 GL の普及をバックアップすることを目的とする。ANCA 関連血管炎（AAV）の GL としては、過去に血管炎症候群の診療 GL（循環器病の診断と治療に関する GL、2006-2007 年度合同研究班報告、JCS 2008）、AAV の診療 GL（2014 改訂版、厚労省研究班）、エビデンスに基づく進行性腎障害診療 GL（2014、厚労省研究班）が本邦で策定されている。本年度は、AAV の診療機会の多い膠原病、腎臓、呼吸器内科専門医を対象に、これらの GL に対する意識調査を Web 上で行った。その結果、AAV 診療医はその専門にかかわらず、本学会議で作成された AAV の診療 GL 2014 改訂版を最も参考に行っているが、診療科間で寛解導入プロトコール、ステロイド・免疫抑制薬の使用法に関し意見が異なる場合があることが判明した。同時に、学会内のシンポジウムで共通 GL を横断的にディスカッションすることで AAV の標準的な治療方針をより共有できる可能性が示唆されたため、来年度の日本リウマチ学会総会において、共同シンポジウムの開催を設定した。また、一般医および患者を含む国民の血管炎に対する知識を広める目的で本研究班のホームページを立ち上げた。

A. 研究目的 横断協力分科会は、本研究班の各分科会で検討された

ガイドラインの関連機関における評価および意見を統合し、エビデンスレベルが高く、わかりやすい、整合性のある診療ガイドラインの策定をバックアップする事、およびそれを一般医ならびに国民に正しく普及させる事を目的とする。

2) 最も参考に行っている GL を聞いた上で、各診療科により AAV 診療に対する考え方の相違の有無とそのポイントを調べた。

2. 難治性血管炎に関する調査研究班のホームページの立ち上げ。

B. 研究方法

1. AAV ガイドラインのアンケート調査。

1) AAV の診療機会が多い日本リウマチ学会 (925 名)、日本呼吸器学会 (631 名)、日本腎臓学会 (399 名) の評議員 (代議員) にメールを送付し、Web 上でアンケート調査を行った。

3. 第 60 回日本リウマチ学会総会における日本リウマチ学会との合同シンポジウムの企画。

本研究においては倫理面への配慮上、特に問題となる点はない。今回のアンケートにおいても無記名

であり、患者情報も含まないため、倫理面での問題は存在しない。

## C. 研究結果

### 1. AAV ガイドラインのアンケート調査。

12月上旬までに338名(17.3%)から回答を頂いた。所属機関の内訳は、大学病院医師が199名(58.9%)、一般病院医師が121名(35.8%)と大部分であった。また専門とする診療科は、リウマチ・膠原病内科145名(43.2%)、腎臓内科106名(31.4%)、呼吸器内科53名(15.7%)、その他34名(9.7%)であった。診療経験年数は73.1%が20年以上で、所属診療科におけるAAVの診療実績は31例以上が41.1%、11例以上が30.8%であった。このバックグラウンドから、本邦におけるAAV診療の指導的立場に立っている機関および医師が本アンケートに参加されたと考えられる。

3つのGLの存在についてはAAVの診療GL(2014)、エビデンスに基づく進行性腎障害診療GL(2014)、血管炎症候群の診療GL(2008)の順に認知度が高かったが、最も参考にしていないGLをあげてもらったと、AAVの診療GL(2014)が最多であった(図A、63.4%)。どのGLも参考にしていないという医師が少数存在したが、その理由としては「ケースバイケースで考えるしかない」「(海外のGLなど)他の文献を参考にしていない」という回答が多く、既存のGLに対する批判は少なかった。

次に、診療に際して他科と相談したことがある医師を調べると265名であり、AAVの診療経験のある医師の84.3%を占めた。しかし他科と意見が異なると感じたことがある医師が188名(70.9%)おり、そのポイントは、免疫抑制薬の使用法(79.3%)、ステロイドの使用法(64.4%)、寛解導入プロトコール(59.0%)の順に多かった(図B)。一方で、副反応に対する考え方、難治性の考え方、疾患活動性に対する考え方はほぼ共通していた。またリウマチ・膠原病内科の医師で他科と意見が違ふことがあると答えた98名を対象として最も意見の異なる診療科を聞いたところ、腎臓内科が66.3%、呼吸器内科が23.2%であったが、意見の異なるポイントは、その両方の診療科に対して明らかな差はなかった。なお、AAV診療に関する考え方の相違を補正する工夫として、GLを共通化させ学会内で横断的に討議することが重要との意見が多かった(図D)。

今回のアンケートは、現在班会議で進行している新しいGLの作成に関して助言を加えるものではない。本班会議に所属する膠原病内科・腎臓内科・呼吸器内科医師が一定以上の同意度を示し作成した3

科共通の診療GLを、今後いかに普及させるかを目的としたものである。実際のところ、班員は血管炎における診療・研究の専門医が中心であるが、今回の研究から都市部や大学病院医師のみならず地方またはAAVを診療する一般医においても、免疫抑制薬やステロイド治療について、他科との意見の相違の存在が明らかになったことは興味深い。またそれは血管炎の生命予後に直接的に関連する寛解導入プロトコールにおける治療であろうと推測される。もちろん、専門領域のちがいや薬剤に対する考え方の違いはやむを得ないと考えられる。しかし腎臓内科や呼吸器内科医も当班で作成されたAAVの診療GL(2014改訂版)を最も参考にしており、意見が異なる理由として「使用しているGLが異なるため」をいう考え(図C)は膠原病内科医の誤解である。

2016年の日本リウマチ学会総会・学術集会で共同シンポジウムが開催される予定となっているが、むしろ班員以外でAAVを多く診療している医師に参加してもらい、かつ可能な限り横断的にディスカッションすることで、本邦のAAV診療が標準化されうると考えられる。

なお今回は中間報告であるが、アンケートに回答いただけた医師数が少ないこと、電子メールを利用して行った都合上、評議員(代議員)のみの回答となっていること、さらには神経内科、アレルギー科、耳鼻科などAAVに関連する療科のすべてを網羅したのではないことは、結果を解釈する上で考慮すべきである。

今回のアンケートは、現在班会議で進行している新しいGLの作成に関して助言を加えるものではない。本班会議に所属する膠原病内科・腎臓内科・呼吸器内科医師が一定以上の同意度を示し作成した3科共通の診療GLを、今後いかに普及させるかを目的としたものである。実際のところ、班員は血管炎における診療・研究の専門医が中心であるが、今回の研究から都市部や大学病院医師のみならず地方またはAAVを診療する一般医においても、免疫抑制薬やステロイド治療について、他科との意見の相違の存在が明らかになったことは興味深い。またそれは血管炎の生命予後に直接的に関連する寛解導

入プロトコールにおける治療であろうと推測される。もちろん、専門領域のちがいや薬剤に対する考え方の違いはやむを得ないと考えられる。しかし腎臓内科や呼吸器内科医も当班で作成されたAAVの診療GL(2014改訂版)を最も参考にしており、意見が異なる理由として「使用しているGLが異なるため」をいう考え(図C)は膠原病内科医の誤解である。

2016年の日本リウマチ学会総会・学術集会で共同シンポジウムが開催される予定となっているが、むしろ班員以外でAAVを多く診療している医師に参加してもらい、かつ可能な限り横断的にディスカッションすることで、本邦のAAV診療が標準化されうると考えられる。

なお今回は中間報告であるが、アンケートに回答いただけた医師数が少ないこと、電子メールを利用して行った都合上、評議員（代議員）のみの回答となっていること、さらには神経内科、アレルギー科、耳鼻科などAAVに関連する療科のすべてを網羅したのではないことは、結果を解釈する上で考慮すべきである。

## 2. 日本リウマチ学会との共同シンポジウム 日本リウマチ学会プログラム委員会と協議の結果、

4月21-23日、パシフィコ横浜にて開催される第60回日本リウマチ学会総会・学術集会において血管炎治療のガイドラインに関する班会議・日本リウマチ学会合同シンポジウムが開催されることが決定した。120分の時間枠で1)大型血管炎の治療ガイドライン(大阪大学 中岡良和 助教) 2)ANCA関連血管炎のガイドライン(東京女子医大 針谷正祥 教授) 3)リツキシマブによる新規治療(東京医科歯科大学 長坂憲治 准教授) 4)血管炎ガイドラインのアンケート調査結果(和歌山大学 藤井隆夫 教授) 5)パネルディスカッション(腎臓学会 杏林大学 要 伸也 教授、皮膚科学会 聖マリアンナ医科大学 川上民裕 准教授、耳鼻科学会 旭川医科大学 原渕保明 教授)のプログラムにて討議する。

## 3. 難治性血管炎に関する調査研究班のホームページ

本分科会にて、インターネットによる情報発信への対応として当調査研究班のホームページ(<http://www.vas-mhlw.org>)を立ち上げた。今後、各疾患につき、医家向けおよび患者向けのページを早急に立ち上げる計画が進展している。それにより患者およびその家族、さらに一般国民に一連の疾患の正しい理解を導くことで、より良い医療の展開が期待できると思われる。

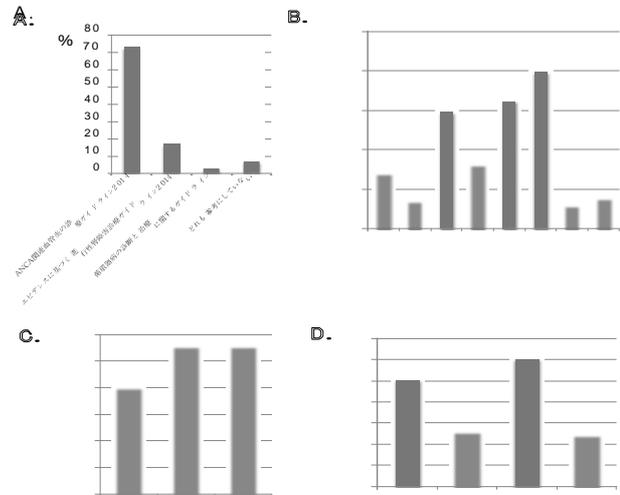


図1. 診療ガイドラインに関するアンケート結果  
A. 最も参考にしてしているガイドラインを調べた。診療科に関わらず、本班会議で作成・改訂されたANCA関連血管炎(AAV)の診療ガイドライン(2014)が最多であった。  
B. 今までに、AAVの診療に関して他科と相談したことのある医師で、かつ他科と意見が異なっていたことがあると答えた265名で、異なるポイントを調べた。  
C. AAV診療に関して意見が異なる理由。専門性の違いと同時に薬剤に対する考え方の違いがあげられた。  
D. 上記の意見のくい違いを少なくするために工夫すべき点を調べた。ガイドラインを共通化させて、それを学会内で横断的にディスカッションすることが重要であることが示唆された。

厚生労働省研究費補助金 難病性疾患克服研究事業  
難病性血管炎に関する調査研究

研究班ご紹介 班長ご挨拶 研究班班員一覧 活動予定・報告 研究班の実績



血管炎は全身性血管炎と呼ばれ、原因不明で、まだ治療法が確立していない病気です。血管炎の患者さんは少なくこの病気が医療に係る方々や一般の方々にまだよく知られていません。厚生労働省難病性血管炎に関する調査研究班は、多くの国民の皆さんや患者さん、医療に携わっている方々に、新しい情報をお届けし、血管炎を正確に知っていただくため診療に役立てていただくため、そして患者さんが前向きな気持ちで毎日をご過ごせるよう活動をしています。

## E 艦購措修

血管炎各疾患の解説

→ 医療従事者向け

→ 一般向け

### ニュース・トピックス

一覧▶

2015年12月 Tue 18th International Vasculitis & ANCA Workshop 2017 (第18回国際) 09日 町管轄NCA 掌令1

2015年12月 平成27年12月11日(金) 市管案関連3則合同閉会議 09日

厚生労働省研究費補助金 難病性疾患克服研究事業  
難病性血管炎に関する調査研究

研究班ご紹介 班長ご挨拶 研究班班員一覧 活動予定・報告 研究班の実績

### 難病情報センター

厚生労働省 難病対策



### 七之 班長ご挨拶

## 班長ご挨拶



血管炎は全身性血管炎と呼ばれ、原因不明で、まだ治療法が確立していない病気です。血管炎の患者さんは少なくこの病気が医療に係る方々や一般の方々にまだよく知られていません。本班の目的は、全身性血管炎をより早く正確に診断し、有効治療を行なうための診療指針（ガイドライン）を作成すること、この病気について、医療に携わっている方々や患者さん、そして多くの国民の方々に知っていただくことです。

血管は、心臓を出て枝分かれを繰り返して、すべての内臓や皮膚（こ血液を送っています。この血管に病気が起こるのが血管炎です。この血管炎では、ふだん細菌などの外敵から体を守っている免疫細胞（好中球、リンパ球など）などが、自分自身の血管を攻撃してしまう自己免疫というメカニズムが関係していると考えられています。実は、この血管炎といのは一つの病気ではなくいくつかの病気をひとまとめにした言葉です。血管炎は太い血管に病気が起きる大型血管炎と中型や小型の血管に病気が起きる中小型血管炎に分けられます。大型血管炎には、高動脈炎、巨細胞性動脈炎、中小型血管炎には川崎病、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症などの病気が含まれています。

血管炎は、さまざまな臓器に起こるので、いろいろな専門科の医師が診察しています。このため本班は、血管診療に携わる多くの領域（リウマチ、膠原病内科、臓器内科、循環器内科、呼吸器内科、神経内科、眼科、耳鼻咽喉科、皮膚科、心臓血管外科病理など）の医師・研究者により構成されています。現在、血管炎の診療や研究を専門とする大学病院など全国52の施設から89人（班員）のエキスパートが参加してオンライン体制で研究をおこなっています。



## B5:I

血管炎各疾患の解説

→ 医療従事者向け

→ 一般向け

### 難病情報センター

厚生労働省 難病対策

The 18th  
International Vasculitis &  
ANCA Workshop

## ・ 刊行物一覽

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hirayama K, Kobayashi M, Usui J, Arimura Y, Sugiyama H, Nitta K, Muso E, Wada T, Matsuo S and Yamagata K on behalf of the Japanese RPGN Study Group of Progressive Renal Disease	Pulmonary involvements of anti-neutrophil cyto-plasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan.	Nephrol Dial Transplant(2015)	30	i83-i93	2015
有村義宏	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	科学評論社	63(3)	239-245	2015
有村義宏	ANCA 関連血管炎. ANCA 関連血管炎	呼吸器内科	27(4):	287-292	2015
有村義宏	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	診断と治療	103(5)	649-654	2015
有村義宏	好酸球浸潤と膠原病.-好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を含む.	成人病と生活習慣病	45(7)	857-863	2015
有村義宏	血管炎症候群	リウマチ科	54(1)	31-41	2015
有村義宏	血管炎症候群	炎症と免疫	23(6)	32-36	2015
有村義宏	顕微鏡的多発血管炎. 免疫症候群(第2版) その他の免疫疾患を含めて.	別冊 日本臨床	34	777-783	2015
Tezuka D, Haraguchi G, Inagaki H, Isobe M	Progression of thrombogenesis in large coronary aneurysms during anticoagulant therapy in a Buerger's disease patient.	BMJ Case Reports	10	9945	2013
Kato Y, Terashima M, Ohigashi H, Tezuka D, Ashikaga T, Hirao K, Isobe M	Vessel Wall Inflammation of Takayasu Arteritis Detected by Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging: Association with Disease Distribution and Activity.	Plos One		publischd on line	2015

Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, Kirino Y, Maejima Y, Nakaoka Y, Takahashi M, Amiya E, Tamura N, Nakajima T, Origuchi T, Horita T, Matsukura M, Kochi Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayama S, Saito K, Wada Y, Narita I, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Ohmura K, Atsumi T, Tanemoto K, Miyata T, Kuwana M, Komuro I, Tabara Y, Ueda A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F	Takayasu arteritis and ulcerative colitis -high concurrence ratio and genetic overlap.	Arthritis Rheum	67	2226-2232	2015
Matsumura T, Amiya E, Tamura N, Maejima Y, Komuro I, Isobe M	A novel susceptibility locus for Takayasu arteritis in the IL12B region can be a genetic marker of disease severity.	Heart Vessels	publisehd on line		2015
磯部光章	高安動脈炎の新しい診断法と治療法	Medical Asahi	1月号	27-29	2016
手塚大介、磯部光章	高安動脈炎	Heart View	11月増刊	70-73	2015
Yoshiko Watanabe, Tetsuro Miyata, Kazuo Tanemoto	Current Clinical Features of New Patients with Takayasu Arteritis Observed From a Cross-Country Research in Japan : Age and Sex Specificity.	Circulation.	132 ( 18 )	1701-1709	2015 Nov
Yabumoto C, Akazawa H, Yamamoto R, Yano M, Kudo-Sakamoto Y, Sumida T, Kamo T, Yagi H, Shimizu Y, Saga-Kamo A, Naito AT, Oka T, Lee JK, Suzuki J, Sakata Y, Uejima E, Komuro I.	Angiotensin II receptor blockade promotes repair of skeletal muscle through down-regulation of aging-promoting C1q expression.	Sci Rep	25	14453	2015

Sumida T, Naito AT, Nomura S, Nakagawa A, Higo T, Hashimoto A, Okada K, Sakai T, Ito M, Yamaguchi T, Oka T, Akazawa H, Lee JK, Minamino T, Offermanns S, Noda T, Botto M, Kobayashi Y, Morita H, Manabe I, Nagai T, Shiojima I, Komuro I.	Complement C1q-induced activation of $\beta$ -catenin signalling causes hypertensive arterial remodelling.	Nat Commun	26	6241	2015
Nakayama A, Morita H, Hayashi N, Nomura Y, Hoshina K, Shigematsu K, Ohtsu H, Miyata T, Komuro I	Inverse Correlation Between Calcium Accumulation and the Expansion Rate of Abdominal Aortic Aneurysms.	Cir J	in press		2015
Katagiri M, Takahashi M, Doi K, Myojo M, Kiyosue A, Ando J, Hirata Y, Komuro I.	Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration reflects severity of coronary artery disease in patients without heart failure and chronic kidney disease	Heart Vessels	in press		2015
Yamaguchi T, Amiya E, Watanabe M, Komuro I.	Improvement of Severe Heart Failure after Endovascular Stent Grafting for Thoracic Aortic Aneurysm	Int Heart J	56	682-5	2015
Fujita D, Takeda N, Morita H, Kato M, Nishimura H, Inuzuka R, Taniguchi Y, Nawata K, Hyodo H, Imai Y, Hirata Y, Komuro I.	A novel mutation of TGFBR2 causing Loays-Dietz syndrome complicated with pregnancy-related fatal cervical arterial dissections	Int J Cardiol	201	288-90	2015
Takata M, Amiya E, Watanabe M, Yamada N, Watanabe A, Kawarasaki S, Ozeki A, Nakao T, Hosoya Y, Ando J, Komuro I	The association between orthostatic increase in pulse pressure and ischemic heart disease	Clin Exp Hypertens	in press		2015

Ito M, Doi K, Takahashi M, Koyama K, Myojo M, Hosoya Y, Kiyosue A, Ando J, Noiri E, Yahagi N, Hirata Y, Komuro I.	Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts major adverse cardiovascular events after cardiac care unit discharge.	J Cardiol.	67	184-91	2015
Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Uehara M, Ando J, Nagai R, Komuro I.	Relationship between serum IgG4 concentrations and atherosclerotic coronary plaques assessed by computed tomographic angiography.	J Cardiol	in press		2015
Imai Y, Morita H, Takeda N, Miya F, Hyodo H, Fujita D, Tajima T, Tsunoda T, Nagai R, Kubo M, Komuro I	A deletion mutation in myosin heavy chain 11 causing familial thoracic aortic dissection in two Japanese pedigrees	Int J Cardiol.	195	290-2	2015
Takeda N, Morita H, Fujita D, Inuzuka R, Taniguchi Y, Imai Y, Hirata Y, Komuro I.	Congenital contractural arachnodactyly complicated with aortic dilatation and dissection: Case report and review of literature.	Am J Med Genet A	167	Jul-82	2015
Matsumura T, Amiya E, Tamura N, Maejima Y, Komuro I, Isobe M.	A novel susceptibility locus for Takayasu arteritis in the IL12B region can be a genetic marker of disease severity.	Heart Vessels.	in press		2015
Myojo M, Takahashi M, Tanaka T, Higashikuni Y, Kiyosue A, Ando J, Fujita H, Komuro I, Hirata Y.	Midterm follow-up after retrievable inferior vena cava filter placement in venous thromboembolism patients with or without malignancy.	Clin Cardiol	38	216-21	2015
Arita Y, Nakaoka Y, Otsuki M, Higuchi K, Hashimoto-Kataoka T, Yasui T, Masaki T, Ohtani T, Kishimoto T, Yamauchi-Takahara K, Komuro I, Sakata Y.	Cytokine storm after cessation of tocilizumab in a patient with refractory Takayasu arteritis.	Int J Cardiol.	187	319-321	2015

Cherif M., Caputo M, Nakaoka Y, Angelini G, Ghorbel M.	Gab1 Is Modulated by Chronic Hypoxia in Children with Cyanotic Congenital Heart Defect and Its Overexpression Reduces Apoptosis in Rat Neonatal Cardiomyocytes.	BioMed Research International.	Article ID 718492 (8 pages)	<a href="http://dx.doi.org/10.1155/2015/718492">http://dx.doi.org/10.1155/2015/718492</a>	2015
Hashimoto-Kataoka T, Hosen N, Sonobe T, Arita Y, Yasui T, Masaki T, Minami M, Inagaki T, Miyagawa S, Sawa Y, Murakami M, Kumanogoh A, Yamauchi-Takahara K, Okumura M, Kishimoto T, Komuro I, Shirai M, Sakata Y, Nakaoka Y.*	Interleukin-6/interleukin-21-signaling axis is critical in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension.	Proc Natl Acad Sci U S A.	112(20)	E2677-86. doi: 10.1073/pnas.1424774112.	2015
Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, Maejima Y, Nakaoka Y, Takahashi M, Amiya E, Tamura N, Nakajima T, Origuchi T, Matsukura M, Kochi Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayama S, Saito K, Wada Y, Narita I, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Omura K, Atsumi T, Tanemoto K, Miyata T, Kuwana M, Komuro I, Tabara Y, Ueda A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F.	Takayasu arteritis and ulcerative colitis-high concurrence ratio and genetic overlap.	Arthritis & Rheumatol.	67(8)	2226-2232	2015
Kizu T, Yoshida Y, Furuta K, Ogura S, Egawa M, Chatani N, Hamano M, Takemura T, Ezaki H, Kamada Y, Nishida K, Nakaoka Y, Kiso S, Takehara T.	Loss of Gab1 adaptor protein in hepatocytes aggravates experimental liver fibrosis in mice.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.	308(7)	G613-24	, 2015. doi: 10.1152/ajpgi.00289.2014
中岡良和.	IL-6による肺高血圧症の病態形成の分子機構.	Pulmonary Hypertension Update .	1	62-67	2015

Onishi S, Adnan E, Ishizaki J, Miyazaki T, Tanaka Y, Matsumoto T, Suemori K, Shudou M, Okura T, Takeda H, Sawasaki T, Yasukawa M, Hasegawa H.	Novel Autoantigens Associated with Lupus Nephritis.	PLoS One	10(6)	e0126564	2015
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 (Oxford)	54(3)	405-12	2015
Suemori K, Miyamoto H, Murakami S, Yamazaki H, Ishizaki J, Matsumoto T, Murakami Y, Hasegawa H, Yasukawa M.	Pulmonary Nocardiosis due to Nocardia asiatica in a Patient with ANCA-associated Vasculitis	Kansenshogaku Zasshi	89(4)	470-5	2015
Suemori K, Hasegawa H, Ishizaki J, Matsumoto T, Onishi S, Sada E, Sugita A, Yasukawa M.	Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disease with Multiple Pulmonary Nodules in a Patient with Rheumatoid Arthritis	Intern Med	54(11)	1421-5	2015
Arita Y, Nakaoka Y, Otsuki M, Higuchi K, Hashimoto-Kataoka T, Yasui T, Masaki T, Ohtani T, Kishimoto T, Yamauchi-Takihara K, Komuro I, Sakata Y.	Cytokine storm after cessation of tocilizumab in a patient with refractory Takayasu arteritis.	Int J Cardiol.	187	319-321	2015
Cherif M., Caputo M, Nakaoka Y, Angelini G, Ghorbel M.	Gab1 Is Modulated by Chronic Hypoxia in Children with Cyanotic Congenital Heart Defect and Its Overexpression Reduces Apoptosis in Rat Neonatal Cardiomyocytes.	BioMed Research International.	Article ID 718492 (8 pages)	<a href="http://dx.doi.org/10.1155/2015/718492">http://dx.doi.org/10.1155/2015/718492</a>	2015

Hashimoto-Kataoka T, Hosen N, Sonobe T, Arita Y, Yasui T, Masaki T, Minami M, Inagaki T, Miyagawa S, Sawa Y, Murakami M, Kumanogoh A, Yamauchi-Takahara K, Okumura M, Kishimoto T, Komuro I, Shirai M, Sakata Y, Nakaoka Y.*	Interleukin-6/interleukin-21-signaling axis is critical in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension.	Proc Natl Acad Sci U S A.	112(20)	E2677-86. doi: 10.1073/pnas.1424774112.	2015
Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, Maejima Y, Nakaoka Y, Takahashi M, Amiya E, Tamura N, Nakajima T, Origuchi T, Matsukura M, Kochi Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayama S, Saito K, Wada Y, Narita I, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Omura K, Atsumi T, Tanemoto K, Miyata T, Kuwana M, Komuro I, Tabara Y, Ueda A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F.	Takayasu arteritis and ulcerative colitis-high concurrence ratio and genetic overlap.	Arthritis & Rheumatol.	67(8)	2226-2232	2015
Kizu T, Yoshida Y, Furuta K, Ogura S, Egawa M, Chatani N, Hamano M, Takemura T, Ezaki H, Kamada Y, Nishida K, Nakaoka Y, Kiso S, Takehara T.	Loss of Gab1 adaptor protein in hepatocytes aggravates experimental liver fibrosis in mice.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.	308(7)	G613-24	, 2015. doi: 10.1152/ajpgi.00289.2014.
中岡良和.	IL-6による肺高血圧症の病態形成の分子機構.	Pulmonary Hypertension Update .	1	62-67	2015
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	54	1035-1041	2015

Shimada A, Kobayashi T, Ito S, Okada M, Murasawa A, Nakazono K, Yoshie H.	Expression of anti-Porphyrromonas gingivalis peptidylarginine deiminase immunoglobulin G and peptidylarginine deiminase-4 in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis.	J Periodont Res		doi:10.1111/jre.12288	2015
Kojima A, Kobayashi T, Ito S, Murasawa A, Nakazono K, Yoshie H.	Tumor necrosis factor-alpha gene promoter methylation in Japanese adults with chronic periodontitis and rheumatoid arthritis.	J Periodont Res		doi:10.1111/jre.12314	2015
Hirose T, Saiki R, Uemura T, Suzuki T, Dohmae N, Ito S, Takahashi H, Ishii I, Toida T, Kashiwagi K, and Igarashi K.	Increase in acrolein-conjugated immunoglobulins in saliva from patients with primary Sjögren's syndrome.	Clin Chim Acta	450	184-189	2015
Kobayashi T, Ito S, Kobayashi D, Kojima A, Shimada A, Narita I, Murasawa A, Nakazono K, Yoshie H.	Interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab ameliorates periodontal inflammation in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis as well as tumor necrosis factor inhibitors.	Clin Exp Dental Res			in press
伊藤 聡、小林大介、成田一衛、小林哲夫、吉江弘正、村澤 章、中園 清	当院における生物学的製剤使用時の感染症対策について トシリズマブ使用患者の選定、指導、連携を中心にー	リウマチ科	53	99-104	2015
伊藤 聡	当科におけるリウマチ・膠原病患者でのトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠(トラムセット®配合錠)の使用経験	リウマチ科	53	317-326	2015

伊藤 聡、小林大介、石川 肇、村澤章、成田一衛、中園 清	関節リウマチの、実臨床における treat to target (T2T) 当院看護師、理学療法士の発らー	リウマチ科	54	349-357	2015
伊藤 聡、小林大介、児玉 暁、親川知、針金健吾、阿部麻美、大谷 博、石川肇、村澤 章、成田一衛、中園 清	当院の関節リウマチ患者における etanercept から tocilizumab の切り替えについて - 切り替え時における prednisolone (PSL)増量の影響	リウマチ科	54	567-574	2015
Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Arimura Y, Makino H; 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.	25	657-9	2015
Katsuyama T, Sada KE, Namba S, Watanabe H, Katsuyama E, Yamanari T, Wada J, Makino H.	Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus.	Diabetes Res Clin Pract.	108	273-9	2015
Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Takasaki Y, Amano K, Fujimoto S, Muso E, Murakawa Y, Arimura Y, Makino H; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.	Different responses to treatment across classified diseases and severities in Japanese patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: a nationwide prospective inception cohort study.	Arthritis Research & Therapy	17	305	2015

勝山恵理、佐田憲映	【高齢者のリウマチ性疾患-診断や治療における注意点】顕微鏡的多発血管炎	リウマチ科	53	1-5	2015
勝山隆行、佐田憲映	新しい血管炎の概念と分類	臨床免疫・アレルギー科	63	610-615	2015
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	65-69	2015
渡辺 晴樹, 佐田 憲映	【リウマチ医に必要な消化器疾患の最新知識】血管炎に伴う虚血性腸炎	リウマチ科	53	436-440	2015
Katsumata Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H.	Interstitial Lung Disease with ANCA-associated Vasculitis.	Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.	9	Jun-51	2015
Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Takasaki Y, Amano K, Fujimoto S, Muso E, Murakawa Y, Arimura Y, Makino H; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.	Different responses to treatment across classified diseases and severities in Japanese patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: a nationwide prospective inception cohort study.	Arthritis Res Ther.	17	305	2015
Yamazaki H, Sakai R, Koike R, Miyazaki Y, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yasuda S, Kurita T, Kaneko Y, Tanaka Y, Nishioka Y, Takasaki Y, Nagasaka K, Nagasawa H, Tohma S, Dohi M, Sugihara T, Sugiyama H, Kawaguchi Y, Inase N, Ochi S, Hagiwara H, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M; PREVENT Study Group.	Assessment of risks of pulmonary infection during 12 months following immunosuppressive treatment for active connective tissue diseases: a large-scale prospective cohort study.	J Rheumatol.	42	614-622	2015

Tanaka M, Koike R, Sakai R, Saito K, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Hara M, Kawaguchi Y, Tohma S, Takasaki Y, Dohi M, Nishioka Y, Yasuda S, Miyazaki Y, Kaneko Y, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Miyasaka N, Harigai M.	Pulmonary infections following immunosuppressive treatments during hospitalization worsen the short-term vital prognosis for patients with connective tissue disease-associated interstitial pneumonia.	Mod Rheumatol.	4	609-614	2015
Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Arimura Y, Makino H; 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.	4	657-659	2015
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
土橋 浩章	エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン 2014	日本腎臓学会誌	57 巻 1 号	P139-232	2014
土橋 浩章	ANCA 関連血管炎の病因・病理、診断・治療	日本臨床 血管炎	71 巻増刊 1	P381-386	2013

中石浩己, 洲崎賢太郎, 土橋浩章	ANCA の検査法と問題点	臨床検査	57 巻 3 号	P328-334	2013
柴田悠平、堀田哲也、渥美達也	抗リン脂質抗体等における肺血栓塞栓症	血栓と循環	23(2)	186-191	2015
久田諒、堀田哲也、渥美達也	原発性抗リン脂質抗体症候群	リウマチ科	54(1)	14-20	2015
久田諒、堀田哲也	抗リン脂質抗体症候群 -血栓症の機序について-	リウマチ科	53(3)	260-266	2015
服部敏之、堀田哲也	全身性エリテマトーデス(ループス腎炎)	リウマチ科	54(3)	277-282	2015
大村一将、堀田哲也	RA 以外の膠原病に対する生物学的製剤治療の可能性：全身性エリテマトーデス	炎症と免疫	23(2)	137-141	2015
堀田哲也、渥美達也	原発性抗リン脂質抗体症候群	臨床免疫・アレルギー科	65(1)	15-21	2016
堀田哲也	SLE と抗リン脂質抗体症候群	Monthly Book Derma	235	61-67	2015
保田晋助、堀田哲也	リウマチ性多発筋痛症	日本内科学雑誌	104(10)	2157-2162	2015
Watanabe K, Yasuda S, Noguchi A, Horita T, Atsumi T	Coronary and mesenteric involvement in polyarteritis nodosa	Arthritis Rheumatol.	67(2)	583	2015
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.	67(2)	396-407	2015
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

Fujieda Y, Amengual O, Kono M, Kurita T, Otomo K, Kato M, Oku K, Bohgaki T, Horita T, Yasuda Y, Kuroki K, Maenaka K, Matsumoto M, Hatakeyama S, Atsumi T	Ribophorin II is involved in the tissue factor expression mediated by phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody on monocytes	Rheumatology (Oxford)				印刷中
Oku K, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Nakagawa I, Watanabe T, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T.	Autoantibodies against component 1q subcomponent(C1q), contribute to complement activation and recurrent thrombosis/pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome (APS)	Rheumatology (Oxford)				印刷中
Oku K, Amengual O, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T.	An independent validation of the global anti-phospholipid syndrome score in Japanese cohort of patients with autoimmune diseases	Lupus	24(7)	774-775	2015	
Kataoka H, Yasuda S, Fukaya S, Oku K, Horita T, Atsumi T, Koike T.	Decreased expression of Runx1 and lowered production of Foxp3+ CD25+ CD4+ regulatory T cells in systemic sclerosis	Mod Rheumatol	25(1)	90-95	2015	
Yasuda S, Kurita T, Horita T, Atsumi T	Comment on: The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis: reply	Rheumatology (Oxford)	54(6)	1129	2015	
Tanimura K, Jin H, Suenaga T, Morikami S, Arase N, Kishida K, Hirayasu K, Kohyama M, Ebina Y, Yasuda S, Horita T, Takasugi K, Ohmura K, Yamamoto K, Katayama I, Sasazuki T, Lanier LL, Atsumi T, Yamada H, Arase H	2-Glycoprotein I/HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid syndrome	Blood	125(18)	2835-2844	2015	

Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, Kirino Y, Maejima Y, Nakaoka Y, Takahashi M, Amiya E, Tamura N, Nakajima T, Origuchi T, Horita T, Matsukura M, Kochi Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayamada S, Saito K, Wada Y, Narita I, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Ohmura K, Atsumi T, Tanemoto K, Miyata T, Kuwana M, Komuro I, Tabara Y, Ueda A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F	Takayasu arteritis and ulcerative colitis -high concurrence ratio and genetic overlap	Arthritis Rheumatol.	67(8)	2236-2232	2015
Ganesh Raghu, Bram Rochweg, Yuan Zhang, Carlos A. Cuello Garcia, Arata Azuma, Juergen Behr, Jan L. Brozek, Harold R. Collard, William Cunningham*, Sakae Homma, Takeshi Johkoh, Fernando J. Martinez, Jeffrey Myers, ShandraL.Protzko, Schunemann; on behalf of theATS,ERS,JRS,andALAT. LucaRicheldi, DavidRind, MoisesSelman, ArthurTheodore, AtholU.Wells, HenkHoogsteden, andHolgerJ.	An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline	Am J Respir Med	192	e3-e9	2015
Isobe K, Hata Y, Tochigi N, Kaburaki K, Kobayashi H, Makino T, Otsuka H, Ishida F, Hirota N, Sano G, Sugino K, Sakamoto S, Takai Y, Shibuya K, Iyoda A, Homma S.	Usefulness of nanofluidic digital PCR arrays to quantify T790M mutation in EGFR-mutant lung adenocarcinoma.	Cancer Genomics & Proteomics.	12	31-38	2015
Sakamoto S, Muramatsu Y, Sato K, Ishida F, Kikuchi N, Sano G, Sugino K, Isobe K, Homma S	Effectiveness of combined therapy with pirfenidone and inhaled N-acetylcysteine for advanced idiopathic pulmonary fibrosis: A case-control study.	Respirology,	20	445-452	2015

Isshiki T, Sakamoto S, Kinoshita A, Sugino K, Kurosaki A, Homma S	Recombinant human soluble thrombomodulin treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective study.	Respiration	89	201-207	2015
Bando M, Sugiyama Y, Azuma A, Ebina M, Taniguchi H, Taguchi Y, Takahashi H, Homma S, Nukiwa T, Kudoh S	A prospective survey of idiopathic interstitial pneumonias in a web registry in Japan	Respiratory Investigation	53	51-59	2015
Keishi Sugino, Yasuhiko Nakamura, Takafumi Ito, Takuma Isshiki, Susumu Sakamoto, Sakae Homma	Comparison of clinical characteristics and outcomes between combined pulmonary fibrosis and emphysema associated with usual interstitial pneumonia pattern and non-usual interstitial pneumonia.	Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis,	32	129-137	2015
Junya Tominaga, Fumikazu Sakai, Takeshi Johkoh, Satoshi Noma, Masanori Akira, Kiminori Fujimoto, Thomas V. Colby, Takashi Ogura, Yoshikazu Inoue, Hiroyuki Taniguchi, Sakae Homma, Yoshio Taguchi, Yukihiko Sugiyama	Diagnostic certainty of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia: The effect of the integrated clinico-radiological assessment	European Journal of Radiology			2015
Isshiki T, Sugino K, Gocho K, Furuya K, Shimizu M, Ohata T, Wada T, Isobe K, Sakamoto S, Takai Y, Homma S	Primary antiphospholipid syndrome associated with diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary thromboembolism.	Intern Med	54	2029-2033	2015
杉野圭史、本間 栄	ステロイド、免疫抑制剤使用を巡る経緯とガイドライン。	呼と循	63	117-122	2015
本間 栄、杉山幸比古	特発性肺線維症に対する新規治療薬 低分子チロシンキナーゼ阻害薬ニンテダニブ(BIBF1120)。	日胸	74	198-209	2015

坂本 晋、本間 栄	IPF の治療効果指標.	呼吸器内科	27	104-109	2015
坂本 晋、本間 栄	3つの IPF 治療第 III 相試験が示す	分子呼吸器病	19	37-40	2015
仲村泰彦、杉野圭史、後町杏子、伊豫田明、植草利公、本間 栄	長期経過を追えた濾胞性細気管支炎を合併した関節リウマチの 1 例.	Therapeutic Research	36	555-556	2015
坂本 晋、本間 栄	職業と呼吸器疾患	成人病と生活習慣病	45	773-779	2015
杉野圭史、本間 栄	間質性肺炎 外来での管理法と紹介のタイミング	medicina	52	1562-1564	2015
杉野圭史、本間 栄	拘束性肺疾患に関連する咳。「せき」の鑑別、アプローチ、専門家の診方かた	Mebio	32	53-58	2015
坂本 晋、本間 栄	IPF の難病指定と社会的な問題	The Lung perspectives	23	236-239	2015
坂本 晋、本間 栄	IPF と虚血性心疾患.	呼吸器内科	28	343-346	2015
本間 栄	総括研究報告	厚生労働科学研究委託業務難治性疾患 実用化研究事業びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究平成 26 年度研究報告書		p3-16	2015
坂本 晋、杉野圭史、本間 栄	特発性肺線維症の進行防止におけるピルフェニドンおよびピルフェニドン+N-アセチルシステイン (NAC) 吸入併用療法に関する前向き多施設協同研究.	厚生労働科学研究委託業務難治性疾患 実用化研究事業びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究平成 26 年度研究報告書		p55-58	2015
大畠孝則、杉野圭史、仲村泰彦、一色琢磨、後町杏子、鍋木教平、磯部和順、本間 栄	CPFE 合併肺癌患者の治療別予後 解析とリスク因子	厚生労働科学研究委託業務難治性疾患 実用化研究事業びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究平成 26 年度研究報告書		p 195-199	2015
國保成暁、阿部信二、神尾孝一郎、弦間昭彦、早坂哲、竹内正弘、谷口博之、迎寛、坂東政司、本間 栄、馬場智尚、小倉高志、吾妻安良太	特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法 (PMX 療法) の有効性及び安全性に関する探索的試験 のプロトコール.	厚生労働科学研究委託業務難治性疾患 実用化研究事業びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究平成 26 年度研究報告書		p59-64	2015

高橋弘毅、谷口博之、近藤康博、千葉弘文、井上義一、小倉高志、喜舎場朝雄、本間 栄	新重症度分類策定に基づく治療戦略.	厚生労働科学研究委託業務難治性疾患 実用化研究事業びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究平成 26 年度研究報告書	p69-72	2015
谷口博之、片岡健介、近藤康博、三嶋理晃、吾妻安良太、坂東政司、井上義一、小倉高志、本間 栄	長期酸素療法導入後の特発性肺線維症患者の予後調査と予後予測因子の前向き検討(本年度進捗)	厚生労働科学研究委託業務難治性疾患 実用化研究事業びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究平成 26 年度研究報告書	p179-182	2015
本間 栄	総括研究報告	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患 政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班平成 26 年度研究報告書	p3-14	2015
後町杏子、杉野圭史、中村泰彦、一色琢磨、渋谷和俊、植草利公、本間 栄	特発性上葉優位型間質性肺炎の臨床的特徴-特発性肺線維症との比較-	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患 政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班平成 26 年度研究報告書	p145-150	2015
坂東政司、吾妻安良太、本間 栄	IPF 診療ガイドラインの刊行部会	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患 政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班平成 26 年度研究報告書	p145-150	2015
高橋弘毅、谷口博之、近藤康博、千葉弘文、井上義一、小倉高志、喜舎場朝雄、本間 栄	特発性肺線維症の QOL 改善.	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患 政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班平成 26 年度研究報告書	p89-92	2015
井上義一、小倉高志、本間 栄、高橋弘毅、杉山幸比古	第 3 回間質性肺炎/肺線維症勉強会報告	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患 政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班平成 26 年度研究報告書	p93-98	2015
土橋浩章、佐田憲映、本間 栄、針谷正祥、臼井丈一	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	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 平成 26 年度総括・分担研究報告書	p 71-73	2015
針谷正祥、佐田憲映、土橋浩章、本間 栄、和田隆志	中小型血管炎分科会活動報告	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 平成 26 年度総括・分担研究報告書	p 56-61	2015
本間 栄、卜部尚久、杉野圭史	次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子検出法を用いた ARDS 症例の基礎疾患検索	厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「高病原性鳥インフルエンザの診断・治療に関する国際連携研究」平成 26 年度総括・分担研究報告	p 23-28	2015

廣田 直,磯部和順、杉野圭史,本間 栄	特発性肺線維症における筋線維芽細胞の抗アポトーシス作用とミトコンドリア品質管理について喫煙が及ぼす影響.	平成 26 年度公益財団法人喫煙科学財団 研究年報		p 234-237	2015
Kitagawa K, Furuichi K, Sagara A, Shinozaki Y, Kitajima S, Toyama T, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Shimizu M, Kaneko S, Wada T; Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension	Risk factors associated with relapse or infectious complications in Japanese patients with microscopic polyangiitis.	Clin Exp Nephrol		Epub ahead of print	2015
Sakai N, Wada T	T Helper 2 Cytokine Signaling in Bone Marrow-Derived Fibroblasts: A Target for Renal Fibrosis	J Am Soc Nephrol	26	Aug-96	2015
Hirayama K, Kobayashi M, Usui J, Arimura Y, Sugiyama H, Nitta K, Muso E, Wada T, Matsuo S, Yamagata K	Pulmonary involvements of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan	Nephrol Dial Transplant	Suppl 1	i83-93	2015
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	27(2)	105-114	2015
Ishihara S, Yasuda M, Ishizu A, Ishikawa M, Shirato H, Haga H.	Activating transcription factor 5 enhances radioresistance and malignancy in cancer cell.	Oncotarget	6(7)	4602-4614	2015
Yamada Y, Tomaru U, Ishizu A, Ito T, Kiuchi T, Ono A, Miyajima S, Nagai K, Higashi T, Matsuno Y, Dosaka-Akita H, Nishimura M, Miwa S, Kasahara M.	Decreased proteasomal function accelerates cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in mice.	Lab Invest	95(6)	625-634	2015

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 5t in Down syndrome patients.	Histopathology	67(2)	235-244	2015
Iwasaki S, Suzuki A, Fujisawa T, Sato T, Shirai S, Kamigaki M, Otsuka N, Tomaru U, Ishizu A.	Fatal cardiac small vessel involvement in ANCA-associated vasculitis: an autopsy case report.	Cardiovasc Pathol	24(6)	408-410	2015
Kawakami T, Yoon SY, Takeuchi S, Soma Y, Kuroha S, Yoshida S, Shida H, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A.	Novel monoclonal antibodies that recognize both rat and mouse phosphatidylserine/prothrombin complexes.	Mod Rheumatol	in press		
Nakazawa D, Shida H, Kusunoki Y, Miyoshi A, Nishio S, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A.	The responses of macrophages in interaction with neutrophils that undergo NETosis.	J Autoimmun	in press		
中沢大悟, 石津明洋.	特集「腎と免疫」 各論「ANCA関連腎炎」.	腎と透析	78(5)	727-732	2015
石津明洋.	特集「膠原病研究アップデート」. 血管炎症候群.	アレルギー・免疫	22(12)	1740-1747	2015
志田玄貴, 石津明洋.	特集「ANCA関連血管炎(AAV)」 MPO-ANCAによる血管傷害のメカニズム.	リウマチ科	54(6)	581-585	2015
Onishi S, Adnan E, Ishizaki J, Miyazaki T, Tanaka Y, Matsumoto T, Suemori K, Shudou M, Okura T, Takeda H, Sawasaki T, Yasukawa M, Hasegawa H.	Novel Autoantigens Associated with Lupus Nephritis.	PLoS One.	10(6)	e0126564	2015
Nakata H, Miyazaki T, Iwasaki T, Nakamura A, Kidani T, Sakayama K, Masumoto J, Miura H.	Development of tumor-specific caffeine-potentiated chemotherapy using a novel drug delivery system with Span 80 nano-vesicles.	Oncology reports.	33(4)	1593-1598	2015

Mokuda S, Miyazaki T, Ubara Y, Kanno M, Sugiyama E,	CD1a(+) survivin(+) dendritic cell infiltration in dermal lesions of systemic sclerosis.	Arthritis Res Ther.	17	275	2015
Mokuda S, Miyazaki T, Ito Y, Yamasaki S, Inoue H, Guo Y, Kong WS, Kanno M, Takasugi K, Sugiyama E, Masumoto J.	The proto-oncogene survivin splice variant 2B is induced by PDGF and leads to cell proliferation in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes.	Scientific reports.	5	9795	2015
Kawashima M, Usui T, Okada H, Mori I, Yamauchi M, Ikeda T, Kajita K, Kito Y, Miyazaki T, Fujioka K, Ishizuka T, Morita H.	TAFRO syndrome: 2 cases and review of the literature.	Modern rheumatology	in press		2015
Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, Miyazaki T, Ideta T, Kochi T, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shimizu M, Moriwaki H.	Impact of serum glycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein levels on liver functional reserves and mortality in patients with liver cirrhosis.	Hepatology Research	in press		2015
Adachi Y, Mizutani Y, Shu E, Kanoh H, Miyazaki T, Seishima M.	Eosinophilic fasciitis associated with myositis.	Case Reports in Dermatology	7(1)	79-83	2015
Tokuzumi M, Fujisawa T, Shu E, Kanoh H, Saigo C, Miyazaki T, Hamaguchi Y, Seishima M.	Anti-SRP Antibody-positive Myopathy with Universal Alopecia and Multiple Vitiligo.	Acta dermato-venereologica.	95(4)	497-498	2015
Kawakami T, Okano T, Takeuchi S, Kimura S, Soma Y	Complete resolution of refractory cutaneous arteritis by intravenous cyclophosphamide pulse therapy	Int J Dermato	54	e323-e325	2015

Kawakami T, Yoon SY, Takeuchi S, Soma Y, Kuroha S, Yoshida S, Shida H, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A.	Novel monoclonal antibodies that recognize both rat and mouse phosphatidylserine/prothrombin complexes.	Mod Rheumatol	29	1-2	2015
Kawakami T, Takeuchi S, Okano T, Inoue H, Soma Y	Therapeutic effect of autologous platelet-rich plasma on recalcitrant cutaneous ulcers in livedoid vasculopathy.	J Am Acad Dermatol Case Reports	1	310-311	2015
藤本学, 浅野善英, 石井貴之, 小川文秀, 川上民裕, 小寺雅也, 浅井純, 岩田洋平	膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍の治療アルゴリズム	Monthly Book Derma	226	71-77	2015
川上民裕	「診療の秘訣」皮膚血管炎アルゴリズム “川上アルゴリズム”の原点	Modern Physician	35	351-352	2015
川上民裕	皮膚症状を呈するなじみのない血管炎 なじみのない皮膚疾患を見逃さないコツ	Monthly Book Derma	228	39-46	2015
川上民裕	クリオグロブリン定性試験の方法を教えてください スキルアップのためのQ&A	皮膚アレルギーフロンティア	13	50	2015
川上民裕	若手医師のためのエキスパートセミナー 血管炎 + 論文作成のコツ	日臨皮会誌	32	51-54	2015
川上民裕	血管炎における抗凝固療法	日本医事新報	4747	59-60	2015
川上民裕	採血後の青あざの機序	日本医事新報	4751	63	2015
川上民裕	IgA 血管炎の腎病変（最近の話題）	皮膚病診療	37	641-648	2015
川上民裕	これが血管とリンパ管の像だ！皮膚かたちアトラス	Visual Dermatology	14	1164-1165	2015
川上民裕	皮膚型結節性多発動脈炎 免疫症候群（ ）その他の免疫疾患を含めて	日本臨床	別 34	766-771	2015

川上民裕	IgA 血管炎 (旧名 Henoch-Schönlein 紫斑病) 免疫症候群 ( ) その他の免疫疾患を含め	日本臨床	別 34	799-803	2015
川上民裕	血管炎 全身性強皮症とその鑑別疾患より 早期に正確に診断するために	Visual Dermatology	15	72-73	2016
川上民裕	「私の処方」リウマトイド血管炎 (悪性関節リウマチ)	Modern Physician	36	77	2016
Furukawa H, Oka S, Shimada K, Masuo K, Nakajima F, Funano S, Tanaka Y, Komiya A, Fukui N, Sawasaki T, Tadokoro K, Nose M, Tsuchiya N, Tohma S.	Autoantibody profiles in collagen disease patients with interstitial lung disease (ILD): Antibodies to major histocompatibility complex class I-related chain A (MICA) as markers of ILD.	Biomarker Insights	:10	63-73 doi: 10.4137/ BMIMI.S2 8209.	2015
Tsuchiya N, Ohashi J.	Editorial: Human immune system diversity and its implications in diseases.	J Hum Genet	60(11)	655-656; doi:10.1 038/jhg. 2015.101	2015
Furukawa H, Oka S, Shimada K, Tsuchiya N, Tohma S.	Genetics of interstitial lung disease: Vol de Nuit (Night Flight).	Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine	9(S1)	:1-7 doi: 10.4137/ CCRPRPM. S23283.	2015
土屋尚之	膠原病および類縁疾患のゲノム解析の現況 ~ GWAS および post GWAS ~ .	リウマチ科	54(4)	473-479	2015
土屋尚之、川崎綾、岡笑美、古川宏	リウマチ・膠原病と HLA.	MHC	22(2)	74-83	2015
Fujimoto S, Kobayashi S, Suzuki K	Epidemiology and classification of vasculitis-international comparative study and latest international trend	Nihon Jinzo Gakkai Shi	56	80-86	2014 昨 年度未報 告分

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	24	304-309	2014 昨年度未報告分
小林 茂人	強直性脊椎炎【脊椎関節炎の病態・診断・治療】	分子リウマチ治療	8	184-190	2015
小林 茂人	【ロコモティブシンドロームのすべて】ロコモティブシンドロームを構成する疾患 関節リウマチとその関連疾患 その他のリウマチ性疾患	日本医師会雑誌	144	S214-S216	2015
小林 茂人, 木田 一成	【高齢者のリウマチ性疾患-診断や治療における注意点】 巨細胞性動脈炎	リウマチ科	53	39-46	2015
小林 茂人, 木田 一成	反応性関節炎 (ReA) (ライター症候群)	日本臨床 別冊 新領域別症候群シリーズ No.34 免疫症候群 第2版	34	694-697	2015
立山 香織(大分大学 医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科), 岸部 幹, 森田 由香, 吉田尚弘, 國本 泰臣, 松井 隆道, 坂口 博史, 岡田 昌浩, 渡辺 毅, 稲垣 彰, 小林 茂人, 飯野 ゆき子, 村上 信五, 高橋 晴雄, 東野 哲也, 原淵 保明, 日本耳科学会 ANCA 関連血管炎性中耳炎全国調査ワーキンググループ	発症型別にみた ANCA 関連血管炎 性中耳炎の臨床的特徴と経過	Otology Japan	25	565	2015
土屋 尚之 長谷部 成美, 日高 操希, 佐田 憲映, 小林 茂人, 山田 秀裕, 古川 宏, 山縣 邦弘, 住田 孝之, 宮坂 信之, 當間 重人, 尾崎 承一, 松尾 清一, 橋本 博史, 槇野 博史, 有村 義宏, 針谷 正祥, 川崎 綾	ANCA 関連血管炎の Update 日本人 集団における ANCA 関連血管炎の 遺伝素因	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	59 回	222	2015

多田 久里守, 林 絵利, 小笠原 倫大, 山路 健, 田村 直人, 小林 茂人, 井上 久, 高崎 芳成	TNF 阻害薬の変更を行った強直性 脊椎炎患者 4 例の解析	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	59 回	369	2015
谷口 義典, 小林 茂人, 公文 義雄, 寺田 典生, 岸本 暢将	脊椎関節炎の Update(診断と治療) 脊椎関節炎の最新治療薬の話題	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	59 回	189	2015
岸本 暢将, 小林 茂人, 谷口 義典, 富田 哲也, 岡田 正人	脊椎関節炎の Update(診断と治療) 診断・分類基準の進歩と問題点 誤りやすい症状の注意	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	59 回	188	2015
小林 茂人	内科(リウマチ・膠原病)からみた皮膚血管炎・血管障害の臨床	日本皮膚科学会雑誌	125	725	2015
Kuroda Y, Asada R, So K, Yonezawa A, Nankaku M, Mukai K, Ito-Ihara T, Tada H, Yamamoto M, Murayama T, Morita S, Tabata Y, Yokode M, Shimizu A, Matsuda S, Akiyama H.	A pilot study of regenerative therapy using controlled release of recombinant human fibroblast growth factor for patients with pre-collapse osteonecrosis of the femoral head.	Int Orthop.		[Epub ahead of print]	2015 Dec 29
Kumagai M, Marui A, Tabata Y, Takeda T, Yamamoto M, Yonezawa A, Tanaka S, Yanagi S, Ito-Ihara T, Ikeda T, Murayama T, Teramukai S, Katsura T, Matsubara K, Kawakami K, Yokode M, Shimizu A, Sakata R.	Safety and efficacy of sustained release of basic fibroblast growth factor using gelatin hydrogel in patients with critical limb ischemia.	Heart Vessels.		[Epub ahead of print]	2015 Apr 11.
猪原 登志子, 藤元 昭一, 鈴木 和男, 遠藤 知美, 武曾 恵理	【血管炎症候群とアフェレシス】 ANCA 関連血管炎に対するアフェレシス療法 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.	日本アフェレシス学会雑誌	34 巻 2 号	120-125	2015
猪原 登志子	【臨床研究・臨床試験の信頼性確保への取り組み】 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(疫学・臨床研究統合指針)の概要.	薬理と治療	43 巻 Suppl. 1	s11-s21	2015

杉原 毅彦, 伊賀 祥子, 濱野 慶朋, 武村 拓也, 山田 浩和, 新井 富生, 荒木 厚	関節リウマチ,片側性滲出性胸膜炎の治療中に,肺炎で死亡した1例	内科	116 巻 2 号	310-318	2015
瀧川 正紀, 増富 裕文, 島崎 良知, 濱野 慶朋, 石井 敏浩, 森 淑子, 石神 昭人		日本薬学会年会要旨集	135 年会 4	188	2015
濱野 慶朋, 佐野 夏帆, 丸山 直記, 湯村 和子, 鈴木 和男	MPO-ANCA 関連血管炎自然発症モデル SCG/Kj マウスにおける腎炎 関連遺伝子の解析	日本腎臓学会誌	57 巻 3 号	600	2015
濱野 慶朋, 湯村 和子	老年医学からみた透析医療 老年医学のあゆみと現状 サルコペニア/フレイルティと透析医療の今日の問題	臨床透析	31 巻 10 号	1219-1224	2015
Ken-ei Sada, Masahiro Yamamura, Masayoshi Harigai, Takao Fujii, Yoshinari Takasaki, Koichi Amano, Shouichi Fujimoto, Eri Muso, Yohko Murakawa, Yoshihiro Arimura, Hirofumi Makino, and for the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan	Different responses to treatment across classified diseases and severities in Japanese patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: a nationwide prospective inception cohort study	Arthritis Res Ther	17	305	
Motomu Hashimoto, Toru Yamazaki, Masahide Hamaguchi, Takeshi Morimoto, Masashi Yamori, Keita Asai, Yu Isobe, Moritoshi Furu, Hiromu Ito, Takao Fujii, Chikashi Terao, Masato Mori, Takashi Matsuo, Hiroyuki Yoshitomi, Keiichi Yamamoto, Wataru Yamamoto, Kazuhisa Bessho, and Tsuneyo Mimori	Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in preclinical stage of arthritis patients	PLoS One	10	e0122121	

川嶋聡子、要 伸也	全身性自己免疫疾患、血管炎症候群：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 in 免疫症候群	日本臨床別冊 新領域別症候群シリーズ 免疫症候群第2版	34	790-794	2015
要 伸也	急速進行性糸球体腎炎と ANCA 関 連血管炎の最新治療	医薬ジャーナル	51	81-86	2015
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	25	540-545	2015
Doe K, Nozawa K, Hirai T, Tsushima H, Hayashi E, Hiruma K, Ando S, Nakano S, Kon T, Amano H, Yamaji K, Tamura N, Takasaki Y	Second-to-fourth Digit Ratio in Systemic Lupus Erythematosus.	J Rheumatol	42	826-828	2015
Nakano S, Morimoto S, Suzuki S, Tsushima H, Yamanaka K, Sekigawa I, Takasaki Y	Immunoregulatory role of IL-35 in T cells of patients with rheumatoid arthritis.	Rheumatology	54	1498-1506	2015
Yamazaki H, Sakai R, Koike R, Miyazaki Y, Tanaka M, Nanki T, Watanabe S, Yasuda S, Kurita T, Kaneko Y, Tanaka Y, Nishioka Y, Takasaki Y, Nagasaka K, Nagasawa H, Tohma S, Dohi M, Sugihara T, Sugiyama H, Kawaguchi Y, Inase N, Ochi S, Hagiwara H, Hitoshi K, Miyasaka N, Harigai M, for the PREVENT Study Group	Assessment of Risks of Pulmonary Infection During 12 Months Following Immunosuppressive Treatment for Active Connective Tissue Diseases:A Large-scale Prospective Cohort Study.	J Rheumatol	42	614-622	2015
Ishiyama K, Yashiro T, Nakano N, Kasakura K, Miura R, Hara M, Kawai F, Maeda K, Tamura N, Okumura K, Ogawa H, Takasaki Y, Nishiyama C	Involvement of PU.1 in NFATc1 promoter function in osteoclast development.	Allergol Int	64	241-247	2015

Honda D, Tsueshita K, Ohsawa I, Miyashita T, Inoshita H, Shimamoto M, Horikoshi S, Motimoto S, Takasaki Y, Tomino Y	Clinical Significance of Renal Interstitial Fibrosis in Patients with Lupus Nephritis.	Juntendo Mde J	61	418-428	2015
Matsuki Y, Atsumi T, Yamaguchi K, Hisano M, Arata N, Oku K, Watanabe N, Sago H, Takasaki Y, Murashima A	Clinical features and pregnancy outcome in antiphospholipid syndrome patients with history of severe pregnancy complications.	Mod Rheumatol	25	215-218	2015
Tanaka M, Koike R, Sakai R, Saito K, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Hara M, Kawaguchi Y, Tohma S, Takasaki Y, Dohi M, Nishioka Y, Yasuda S, Miyazaki Y, Kaneko Y, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Miyasaka N, Harigai M	Pulmonary infections following immunosuppressive treatments during hospitalization worsen the short-term vital prognosis for patients with connective tissue disease-associated interstitial pneumonia.	Mod Rheumatol	25	609-614	2015
Yasuda S, Atsumi T, Shimamura S, Ono K, Hiromura K, Sada K, Mori M, Takei S, Kawaguchi Y, Tamura N, Takasaki Y	Surveillance for the use of mycophenolate mofetil for adult patients with lupus nephritis in Japan.	Mod Rheumatol	25	854-857	2015
Hara R, Miyazawa H, Nishimura K, Momoi T, Nozawa T, Kikuchi M, Sakurai N, Kizawa T, Shimamura S, Yasuda S, Hiromura K, Sada KE, Kawaguchi Y, Tamura N, Takei S, Takasaki Y, Atsumi T, Mori M	A national survey on current use of mycophenolate mofetil for childhood-onset systemic lupus erythematosus in Japan.	Mod Rheumatol	25	858-864	2015

Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Takasaki Y, Amano K, Fujimoto S, Muso E, Murakawa Y, Arimura Y, Makino H; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan	Different responses to treatment across classified diseases and severities in Japanese patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: a nationwide prospective inception cohort study.	Arthritis Res Ther	17	305	2015
高崎芳成, 松下雅和, 土江健太郎, 蛭間香織, 山田祐介, 野澤和久	SmD ペプチドを抗原として用いた自己抗体測定試薬「エリア SmDp」の臨床的有用性の検討	医学と薬学	72	139-146	2015
高崎芳成	リウマチの注目療法	健康	3	112-114	2015
駒形嘉紀, 有村義宏	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	153-158	2015
駒形嘉紀, 有村義宏	ANCA 関連血管炎の診療ガイドラインのポイント	Medical Practice	32	1159-1164	2015
駒形嘉紀	AAV の分類と鑑別診断	リウマチ科	54	594-601	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
磯部光章	高安動脈炎	山口徹	今日の治療指針	医学書院	東京	2015	471-472
伊藤 聡	確立した関節リウマチ評価と治療戦略	松本 功、保田晋介、三森経世、桑名正隆	リウマチ・膠原病診療ハイグレード 分子標的/Bio時代のリウマチ・膠原病治療ストラテジー	文光堂		2015	24-32
土橋浩章	血管炎症候群・結節性多発動脈炎	松本功、三森経世、桑名正隆、保田晋助	分子標的/Bio時代のリウマチ・膠原病治療ストラテジー	文光堂	東京	2015	P339-353
土橋浩章	難治性症例に対する新たな治療法	尾崎承一、楨野博史	ANCA 関連血管炎の診療 ガイドライン(2014年改訂版)	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	岡山, 名古屋	2014	P107-110
土橋浩章	難治性症例に対する新たな治療法	尾崎承一、楨野博史、松尾清一	ANCA 関連血管炎の診療 ガイドライン	ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班、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	川崎, 岡山, 名古屋	2011	P73-76
堀田哲也	アミロイドーシス	山口徹、北原光男	今日の治療指針 私はこう治療している 2015年版	医学書院	東京	2015	720
堀田哲也	血管炎症候群	医療情報科学研究所	イヤートート TOPICS 2015-	メディックメディア	東京	2015	232-234

堀田哲也	リウマチ性疾患に使用される薬剤、治療法「6. シクロホスファミド」	日本リウマチ財団教育研修委員会、日本リウマチ学会生涯教育委員会	リウマチ学病学テキスト改訂第2版	診断と治療社	東京	2016	511
堀田哲也	リウマチ性疾患に使用される薬剤、治療法「7. その他の免疫抑制剤」	日本リウマチ財団教育研修委員会、日本リウマチ学会生涯教育委員会	リウマチ学病学テキスト改訂第2版	診断と治療社	東京	2016	512-513
堀田哲也	血球貪食症候群の早期診断と治療	山岡邦弘、五野貴久、三森経世、桑名正隆	リウマチ・膠原病ハイグレード リウマチ・膠原病の合併症や諸問題を解く	文光堂	東京	2016	347-359
本間 栄	胸膜炎	福井次矢、高木誠、小室一成 編	2015 今日の治療指針	医学書院	東京	2015	p342-343
本間 栄	特発性間質性肺炎.	泉孝英 編	ガイドライン外来診療 2015	日経メディカル開発	東京	2015	p442-446
杉野 圭史、本間 栄	特発性肺線維症. EBM を活かす	高橋和久、児玉裕三 編	呼吸器診療	メジカルビュー	東京	2015	p276-285
本間 栄		日本呼吸器学会 編	呼吸器専門医テキスト	南江堂	東京	2015	
杉野圭史、本間 栄	Dual Energy CT の気腫合併肺線維症への応用.	杉山幸比古、近藤 丘、中西洋一、奥村明之進、高橋弘毅、一ノ瀬正和、吉野一郎、本間栄、弦間昭彦、池田徳彦、須田隆文、伊達洋至、永安 武、寺田弘司 編	先端医療シリーズ 46 呼吸器疾患診療の最先端	寺田国際事務所/先端医療技術研究所	東京	2015	97-104

本間 栄、杉野圭史、村松陽子、坂本 晋	特発性肺線維症と酸化ストレス.	杉山幸比古、近藤 丘、中西洋一、奥村明之進、高橋弘毅、一ノ瀬正和、吉野一郎、本間栄、弦間昭彦、池田徳彦、須田隆文、伊達洋至、永安 武、寺田弘司 編	先端医療シリーズ 46 呼吸器疾患診療の最先端	寺田国際事務所/先端医療技術研究所	東京	2015	p145-149
杉野 圭史、本間 栄	Stevens-Johnson 症候群発症後に高度の閉塞性換気障害を認めた 27 歳女性	永井厚志編	New 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 第 3 版 呼吸器疾患	日本医事新報社	大阪	2015	p251-257
杉野 圭史、本間 栄	特発性肺線維症との概念・定義、特発性肺線維症とその周辺	吾妻安良太 企画	診断と治療の ABC	最新医学社	東京	2015	p14-22
坂本 晋、本間 栄	認定基準の変更、特発性肺線維症とその周辺	吾妻安良太 企画	診断と治療の ABC	最新医学社	東京	2015	p249-254.
石津明洋 .	2. 血管	小田義直, 坂元亨宇, 深山正久, 松野吉宏, 森永正二郎, 森谷卓也	組織病理アトラス(第 6 版)	文光堂	東京	2015	543
石津明洋 .	E. 血管炎 6a. ANCA 関連血管炎 総論	日本リウマチ財団 教育研修委員会, 日本リウマチ学会 生涯教育委員会	リウマチ病学テキスト(改訂第 2 版)	診断と治療社	東京	2016	576
川上民裕	Henoch-Schönlein 紫斑(IgA 血管炎)	渡辺晋一・古川福実	皮膚疾患最新の治療 2015 - 2016	南江堂	東京	2015	pp63-64

川上民裕	皮膚動脈炎(旧名 皮膚型結節性多発動脈炎)(壊死性血管炎が皮膚に起こった場合)	永井良三・福井次矢・木村健二郎・上村直実・桑島巖・今井靖・嶋田元・宮地良樹	今日の臨床サポート	エルゼビア・ジャパン	東京	2015	ウェブサイト: <a href="http://clinicalsup.jp/jpoc/">http://clinicalsup.jp/jpoc/</a>
川上民裕	小児の抗リン脂質抗体症候群	横関博雄・片山一朗	幼小児によくみられる皮膚疾患アトラス 鑑別と治療のポイント	医薬ジャーナル社	大阪	2015	pp118-119
川上民裕	リペド血管症にワルファリンは有効か?	宮地良樹	EBM 皮膚疾患の治療 up-to-date	中外医学社	東京	2015	pp85-89
川上民裕	ガイドラインを読むシリーズ 皮膚疾患ガイドライン	宮地良樹	ガイドラインを読むシリーズ 皮膚疾患ガイドライン	メディカルレビュー社	東京	2015	pp60 - 69
川上民裕	ベーチェット病の皮膚病変	外園千恵・加藤則人	皮膚科・眼科の連携マニュアル 目のまわりの病気とその治療	学研メディカル秀潤社	東京	2015	pp136-139
川上民裕	凍瘡	福井次矢・高木誠・小室一成	今日の治療指針 2016 年版	今日の治療指針 2016	東京	2016	pp1243-1244
小林茂人	強直性脊椎炎	金澤一郎、永井良三	今日の診断指針	医学書院	東京	2015	1310-1311
小林茂人、木田一成	骨・関節疾患に対する扁桃摘出術の有効性は?	池田勝久、武田憲昭、香取幸夫、原淵保明、丹生健一	EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療 2015-2016	中外医学社	東京	2015	368-372
濱野慶朋、佐々木裕子	第4章 症例から学ぶ輸液療法とその管理の実際 高齢者の輸液療法と注意点	内田敏也	Medical Practice32 巻臨増刊 病態生理と症例から学ぶ輸液ガイド	文光堂	東京	2015	340-343
鈴木勝也、竹内勤	血管炎症候群	金澤 一郎, 永井良三	今日の診断指針第7版	医学書院	東京	2015	1304-1310

藤井 隆夫	血管炎-総論	公益財団法人 日本リウマチ財 団 教育研修委 員会、一般社団 法人 日本リウ マチ学会 生涯 教育委員会	リウマチ病学テキスト 改訂 第2版	診断と治療 社	東京	2016	234-241
藤井 隆夫	混合性結合組織病	松本 功、保田 晋助、三森 経 世、桑名 正隆	リウマチ・膠原病診療ハイ グレード 分子標的/Bio 時 代のリウマチ・膠原病治療 ストラテジー	文光堂	東京	2015	260-270
要 伸也	急速進行性腎炎症候群に対する ステロイド療法のエビデンスは？	川合真一	ステロイドのエビデンス	羊土社	東京	2015	133-135
高崎芳成	全身性エリテマトーデス.	泉孝英編集主 幹	ガイドライン外来診療 2015.	日経メディカ ル開発	東京	2015	506-510
高崎芳成	抗 RNA 抗体 (抗 U1-RNP 抗体)、 抗 Sm 抗体.	三橋知明, 和田 攻, 矢崎義雄, 小池和彦, 小室 一成編	臨床検査ガイド.	文光堂	東京	2015	747-749
高崎芳成	抗核抗体と臨床の関連性.		コンピューター支援型免疫 蛍光顕微鏡システムむよ る FANA 画像テキスト	コスミックコー ポレーション	東京	2015	9-18
高崎芳成	関節リウマチの診断、疾患活動性 の評価、新しい治療目標.	田中良哉編	関節リウマチと骨粗鬆症・ 内科医が実践すべき診断 と治療.	医薬ジャーナ ル	大阪・東京	2015	36-43
高崎芳成	Behcet 病.	金澤一郎、永井 良三総編集	WS	医学書院	S	2015	1314-1317
駒形嘉紀	ANCA 関連血管炎—多発血管炎 性 肉芽腫症(Wegener 肉芽腫症)	日本リウマチ財 団教育研修委 員会・日本リウ マチ学会生涯 教育委員会編	リウマチ病学テキスト改訂 第2版	診断と治療 社	東京	2016	269-272

RAPID COMMUNICATION

## 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**

Ken-ei Sada<sup>1</sup>, Masahiro Yamamura<sup>2</sup>, Masayoshi Harigai<sup>3</sup>, Takao Fujii<sup>4</sup>, Yoshihiro Arimura<sup>5</sup>, and Hirofumi Makino<sup>1</sup>; for the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

<sup>1</sup>Department of Medicine and Clinical Science, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan, <sup>2</sup>Center for Rheumatology, Okayama Saiseikai General Hospital, Okayama, Japan, <sup>3</sup>Department of Pharmacovigilance and Department of Medicine and Rheumatology, <sup>4</sup>Department of the Control for Rheumatic Diseases, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan, and <sup>5</sup>First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan

### History

Received 6 June 2014

Accepted 6 October 2014

Published online 10 December 2014

Microscopic polyangiitis (MPA), granulomatosis with polyangiitis (GPA), and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), have been grouped into the antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated small-vessel vasculitides (AAV) that are characterized by necrotizing small-vessel inflammation and high prevalence of ANCA positivity. In 1990, the American College of Rheumatology (ACR) proposed classification criteria for GPA and EGPA [1,2]. In 1994, the Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) produced definitions for vasculitis [3]. These criteria and definitions have been used for the entry criteria in clinical trials of AAV patients, but there are some drawbacks. The ACR has not published criteria for MPA, the ACR criteria for EGPA and GPA do not include ANCA positivity, and the CHCC definitions require histological findings. Recently, Watts et al. proposed a new consensus algorithm for the classification of primary systemic vasculitides, including AAV and polyarteritis nodosa (PAN), for epidemiological studies, now known as the European Medicines Agency (EMA) algorithm [4]. In the algorithm, EGPA is first classified using the ACR or Lanham's criteria, followed successively by GPA, MPA, and PAN. GPA is classified by means of the ACR criteria, the CHCC histological definitions, or histology or ANCA positivity plus surrogate clinical markers for GPA. Subsequently, MPA is classified using the clinical and histological features or ANCA positivity plus surrogate clinical markers for renal vasculitis.

The Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) criteria for the diagnosis of AAV was proposed in 1998 and are now widely used in Japan, but these criteria have never been formally

validated [5] (Supplementary 1 to be found online at <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/14397595.2014.982270>).

We previously conducted a nation-wide, prospective cohort study of Remission Induction Therapy in Japanese patients with ANCA-associated vasculitides (RemIT-JAV) to characterize Japanese patients with AAV, and to evaluate the effectiveness and safety of remission induction therapy for AAV in Japan (UMIN000001648). A total of 156 patients, receiving a diagnosis of active AAV and requiring immunosuppressive treatment based on the discretion of the site investigators, were enrolled in the study. By applying the EMA algorithm, 14, 33, and 78 patients were classified as EGPA, GPA, and MPA, respectively, but 31 patients remained unclassifiable (Supplementary 2 to be found online at <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/14397595.2014.982270>) [6].

In the present study, a cohort of patients in the RemIT-JAV study was reclassified according to the MHLW criteria. The MHLW scheme classified 13 patients as definite and 2 patients as probable EGPA, 57 as definite and 91 as probable GPA, and 37 as definite and 84 as probable MPA, respectively (Supplementary 2 to be found online at <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/14397595.2014.982270>). When the EMA algorithm was used as a gold standard, the sensitivity, specificity and accuracy of the MHLW definite criteria were 85.7%, 99.2%, and 98.1% for EGPA; 54.5%, 68.3%, and 65.4% for GPA; and 38.5%, 91.0%, and 64.7% for MPA, respectively. These measures of the MHLW probable criteria were 100%, 99.2%, and 99.4% for EGPA; 97.0%, 5.7%, and 25% for GPA; and 91.0%, 35.9% and 63.5% for MPA, respectively (Table 1).

The MHLW definite criteria for GPA showed a lower specificity. Of 57 patients with MHLW-definite GPA, 5, 54, and 9 patients fulfilled the definite criteria (i), (ii), and (iii), respectively, and several patients simultaneously fulfilled two or more of these criteria; 1, 1, and 8 patients fulfilled (i)+ (ii)+ (iii), (i)+ (ii),

Correspondence to: Hirofumi Makino, MD, PhD, Department of Medicine and Clinical Science, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan. Tel: + 81-86-235-7235. Fax: + 81-86-222-5214. E-mail: sadakenn@md.okayama-u.ac.jp

Table 1. Classification capabilities of the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides with the prospective cohort study of Remission Induction Therapy in Japanese patients with ANCA-associated vasculitides (RemIT-JAV) in comparison with the European Medicines Agency (EMA) algorithm.

a) Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA).

	MHLW-EGPA definite	MHLW-EGPA probable	MHLW-EGPA unclassified	Total
EMA-EGPA (+)	12	2	0	14
EMA-EGPA (–)	1	0	141	142
Total	13	2	141	156

When the EMA algorithm was used as a gold standard, the sensitivity, specificity and accuracy of the MHLW definite criteria were 85.7%, 99.2%, and 98.1%. These measures of the MHLW probable criteria were 100%, 99.2%, and 99.4%.

b) Granulomatosis with polyangiitis (GPA).

	MHLW-GPA definite	MHLW-GPA probable	MHLW-GPA unclassified	Total
EMA-GPA (+)	18	14	1	33
EMA-GPA (–)	39 (EMA-EGPA 1, EMA-MPA 37)	77 (EMA-EGPA 13, EMA-MPA 40)	7	123
Total	57	91	8	156

The sensitivity, specificity and accuracy of the MHLW definite criteria were 54.5%, 68.3%, and 65.4%. These measures of the MHLW probable criteria were 97.0%, 5.7%, and 25%.

c) Microscopic polyangiitis (MPA).

	MHLW-MPA definite	MHLW-MPA probable	MHLW-MPA unclassified	Total
EMA-MPA (+)	30	41	7	78
EMA-MPA (–)	7 (EMA-EGPA 0, EMA-GPA 6)	43 (EMA-EGPA 7, EMA-GPA 10)	28	78
Total	37	84	35	156

The sensitivity, specificity and accuracy of the MHLW definite criteria were 38.5%, 91.0%, and 64.7%. These measures of the MHLW probable criteria were 91.0%, 35.9% and 63.5%.

and (ii) +(iii), respectively. In 39 patients with MHLW-definite GPA who failed to meet the EMA classification for GPA, 3, 33 and 2 patients fulfilled the MHLW GPA definite criteria (i), (ii), and (ii) +(iii), respectively, which indicates that the major disagreement between the two classification methods is due to the MHLW GPA definite criteria (ii) (Supplementary 1 to be found online at <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/14397595.2014.982270>). Since “L symptoms” of the MHLW GPA criteria do not include granulomatous inflammation of the respiratory tract or GPA-related pulmonary lesions such as nodules, infiltrations, and cavities, patients with typical MPA who have K symptoms and pauci-immune, crescentic glomerulonephritis could be classified as GPA if “L symptoms”, that is bloody sputa, cough, and dyspnea, are present. Replacement of current “L symptoms” with “granulomatous histology and GPA-related pulmonary manifestations” may improve the diagnostic capability of the MHLW criteria. In 24 patients fulfilling both of the MHLW definite criteria for GPA and MPA, only 4 patients were classified as GPA and 20 patients were classified as MPA by the EMA algorithm. The specificity and accuracy of the MHLW-GPA criteria could be increased by excluding patients with MHLW-definite EGPA and MPA from MHLW-GPA classification (Supplementary 3 to be found online at <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/14397595.2014.982270>). These results suggest that introduction of such a hierarchical classification system to the MHLW diagnosis criteria may improve their classification capabilities.

Sensitivity of the MHLW criteria appeared to be limited for MPA. Of 78 patients with EMA-defined MPA, 48 patients did

not satisfy the MHLW definite criteria for MPA. However, 41 of this 48 patient population fulfilled the MHLW probable criteria (ii). On the other hand, additional 43 patients with probable MPA were classified by the criteria (ii). By the EMA algorithm, they were classified as having EMA-EGPA in 7 patients, EMA-GPA in 10 patients, and unclassifiable vasculitis in 26 patients. Of these 43 patients, 1 of 7 EMA-EGPA patients, none of 10 EMA-GPA patients, and 18 of 26 unclassifiable patients had interstitial lung disease (ILD). These findings indicate that exclusion of ILD from major symptoms of the MHLW MPA criteria and transfer of probable criteria (ii) to the definite criteria, or inclusion of ILD in the EMA algorithm could increase the sensitivity of the MHLW definite criteria for MPA. Although ILD is presumably an essential clinical manifestation in Asian AAV patients [6], further investigation is required for determining the significance of ILD in MPA classification. The predominance of MPA and MPO-ANCA positivity in Japanese patients over patients in Europe and the United States also could contribute to the discordance in classifying MPA. The EMA surrogate markers for GPA should be cautiously applied in Japan and other Asian countries, where MPA is more prevalent than GPA [6].

The MHLW diagnostic criteria are established mainly to define patients who can apply for exemption of medical expenses, while the EMA classification algorithm was developed for epidemiological studies. Thereby, it is difficult to compare the utility and superiority of these two methods in AAV classification. Nonetheless, it is considered as important to understand their concordance and discordance when evaluating the evidence from Western countries in comparison with Japanese evidence.

In conclusion, the MHLW definite criteria had a similar sensitivity and specificity for EGPA but showed a lower sensitivity and specificity for GPA and a lower sensitivity for MPA in comparison with the EMEA algorithm, in a cohort of the RemIT-JAV study. A multi-national clinical study is underway to establish new diagnostic and classification criteria for vasculitides [7]. Comparison of the MHLW criteria with international diagnostic criteria will provide important information for future modification of the MHLW criteria.

EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; GPA, granulomatosis with polyangiitis; MPA, microscopic polyangiitis.

### Acknowledgements

This work was supported by grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (nannti-ippann-004). The authors thank Keiko Hongo, Kumiko Muraki, Eri Katsuyama, Takayuki Katsuyama, Haruki Watanabe, Mariko Narazaki, Noriko Tatebe, Yoshinori Matsumoto, Ryutarō Yamanaka, and Kouichi Sugiyama for their great assistance in data management.

### Conflict of interest

MH has research grants and/or honoraria from Abbvie Japan Co., Ltd., Astellas Pharma Inc., Bristol-Myers Squibb K.K., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Eisai Co., Ltd., Janssen Pharmaceutical K.K., Mitsubishi Tanabe Pharma Co., Santen Pharmaceutical Co., Ltd., Takeda Pharmaceutical Co., Ltd., Teijin Pharma, Ltd., and Pfizer Japan Inc. TF has received research grants from Abbvie Japan Co., Ltd., Astellas Pharma Inc., Bristol-Myers Squibb K.K., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Daiichi-Sankyo Pharmaceutical Co. Ltd., Eisai Co., Ltd., Mitsubishi Tanabe Pharma Co, Takeda Pharmaceutical Co., Ltd., and Pfizer Japan Inc. HM is a consultant for AbbVie, Astellas and Teijin, receives speaker honoraria

from Astellas, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Daiichi Sankyo, Dainippon Sumitomo, Kyowa Hakko Kirin, MSD, Novartis, Pfizer, Takeda, and Tanabe Mitsubishi, and receives grant support from Astellas, Boehringer-Ingelheim, Daiichi Sankyo, Dainippon Sumitomo, Kyowa Hakko Kirin, Mochida, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Takeda, and Tanabe Mitsubishi.

### References

- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1101-7.
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1094-100.
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37(2):187-92.
- Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):222-7.
- Group JCSJW. Guideline for management of vasculitis syndrome (JCS 2008). Japanese Circulation Society. *Circ J.* 2011;75(2): 474-503.
- Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Dobashi H, Takasaki Y, et al. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):R101.
- Craven A, Robson J, Ponte C, Grayson PC, Suppiah R, Judge A, et al. ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS). *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(5): 619-21.

### Supplementary material available online

Supplementary 1-3.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Different responses to treatment across classified diseases and severities in Japanese patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: a nationwide prospective inception cohort study

Ken-ei Sada<sup>1</sup>, Masahiro Yamamura<sup>2</sup>, Masayoshi Harigai<sup>3,4</sup>, Takao Fujii<sup>5</sup>, Yoshinari Takasaki<sup>6</sup>, Koichi Amano<sup>7</sup>, Shouchi Fujimoto<sup>8</sup>, Eri Muso<sup>9</sup>, Yohko Murakawa<sup>10</sup>, Yoshihiro Arimura<sup>11</sup>, Hirofumi Makino<sup>12\*</sup> and for the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

## Abstract

**Introduction:** This study aims to elucidate the prognosis and the effectiveness of current treatments for Japanese patients with microscopic polyangiitis (MPA) and granulomatosis with polyangiitis (GPA).

**Methods:** Patients with newly diagnosed MPA and GPA were enrolled in a nationwide, prospective, inception cohort study from 22 tertiary Japanese institutions, and treatment patterns and responses were evaluated for 24 months. Primary outcome measures were rates of remission (Birmingham Vasculitis Activity Score, 0) and remission with low-dose glucocorticoids (GC) (prednisolone  $\leq$  10 mg) (GC remission).

**Results:** Of 156 enrolled patients, 78 MPA patients and 33 GPA patients were included. Concomitant cyclophosphamide (CY) was used in 24 MPA (31 %) and 20 GPA (60 %) patients during the initial 3 weeks of treatment. After 6 months, remission was achieved in 66 MPA (85 %) and 29 GPA (87 %) patients, while GC remission was obtained in only 31 MPA (40 %) and 13 GPA (39 %) patients. During the 24-month period, 14 MPA patients and 2 GPA patients died; end stage renal disease (ESRD) was noted in 13 MPA patients but no GPA patients. Patients with severe disease, according to the European Vasculitis Study Group (EUVAS) classification, showed poorer ESRD-free and overall survival rates than those with generalized disease ( $p < 0.0001$ ). There were no differences in relapse-free survival rates between GPA and MPA, among EUVAS-defined disease severity categories, and between anti-neutrophil cytoplasmic antibody subspecialties.

**Conclusions:** The majority of Japanese patients with MPA and GPA received treatment with high-dose GC and limited CY use, and showed high remission and relapse-free survival rates but low GC remission rates in clinical practice.

**Trial registration:** University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry UMIN000001648. Registered 28 February 2009.

**Keywords:** Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, Cyclophosphamide, Glucocorticoid, Granulomatosis with polyangiitis, Inception cohort, Microscopic polyangiitis, Prospective cohort

\* Correspondence: makino@md.okayama-u.ac.jp

<sup>12</sup>Okayama University Hospital, 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan

Full list of author information is available at the end of the article



© 2015 Sada et al. Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

## Introduction

Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) is characterized by blood vessel inflammation with few or no immune deposits and the presence of ANCA positivity. Recently, the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides classified AAV into four clinically relevant subsets: microscopic polyangiitis (MPA), granulomatosis with polyangiitis (GPA), eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), and renal-limited AAV (RLV), considered an organ-specific variant of MPA [1]. Watts et al. [2] proposed an epidemiological classification algorithm (the European Medicines Agency (EMA) algorithm), which classifies primary systemic vasculitis into EGPA, GPA, MPA/RLV, and polyarteritis nodosa, with no overlaps between the categories. Significant differences in clinical characteristics and ANCA serology of AAV between European and Asian patients have been suggested [3]. A European epidemiologic study showed a dominance of GPA over MPA [4], while our prospective study [5] and two retrospective studies from China [6] and Japan [3] that applied the EMA algorithm found perinuclear/myeloperoxidase (MPO)-ANCA-positive MPA to be the most common form of AAV in Asia.

The guidelines of the British Society of Rheumatology (BSR) and the European League Against Rheumatism (EULAR) recommended assessment for treatment with high-dose glucocorticoids (GC) and concomitant cyclophosphamide (CY) or rituximab as the first-line option for all patients with newly diagnosed AAV, in principle [7, 8]. These recommendations are based on several randomized controlled trials (RCTs) enrolling more patients with GPA than with MPA [9–11]. Since patients with MPA were older and tended to exhibit higher levels of creatinine than those with GPA in our cohort of Japanese patients [5], these recommendations should be applied to Asian patients with caution in terms of safety.

Recently, Ozaki et al. [12] have reported the treatment effectiveness stratified by disease severity for Japanese patients with MPO-ANCA-positive MPA in a prospective observational study. However, differences in treatment effectiveness between MPA and GPA patients and across the spectrum of disease severity remain to be clarified.

We have previously reported the demographic and baseline clinical characteristics of Japanese patients with AAV who were enrolled in a nationwide, prospective, inception cohort study of Remission Induction Therapy in Japanese patients with ANCA-associated Vasculitides (RemIT-JAV). In the present study, we aimed to elucidate and compare treatment and its effectiveness in terms of remission, survival, and relapse rates in clinical practice in Japanese patients with MPA and GPA using the RemIT-JAV cohort database.

## Methods

### Settings and patient population

### Database

Details regarding the RemIT-JAV study protocol have been reported previously [5]. Twenty-two tertiary care institutions participated in this study and enrolled 156 consecutive patients with newly diagnosed AAV from April 2009 to December 2010. The criteria for enrollment included a diagnosis of AAV made by the site investigators that fulfilled the criteria for primary systemic vasculitis proposed by the EMA algorithm: symptoms and signs characteristic of or compatible with a diagnosis of AAV or polyarteritis nodosa; at least one of histological proof of vasculitis, positive serology for ANCA, specific investigations strongly suggestive of vasculitis and/or granuloma, or eosinophilia; and no other diagnosis to account for symptoms/signs [2]. “Specific investigations” included neurophysiological tests for mononeuritis multiplex, conventional or magnetic resonance angiography, and thoracic or neck magnetic resonance imaging/computed tomography imaging, depending on the signs and symptoms of the patients. The site investigators excluded patients with malignancy, infection, drug-induced vasculitis, secondary vasculitis, other types of vasculitides, vasculitis mimics, sarcoidosis, and other nonvasculitic granulomatous disease. Of the 156 patients enrolled, 78, 33, and 14 were classified as MPA, GPA, and EGPA, respectively. The present study included all patients with MPA or GPA from the RemIT-JAV study, but not those with EGPA. The RemIT-JAV study was conducted according to the Declaration of Helsinki and the ethical guidelines for epidemiologic research in Japan. Written informed consent was obtained from each participant, and the study protocol was approved by the ethics committees at each participating institution (refer to Acknowledgements). The RemIT-JAV study was registered to the University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry (UMIN000001648).

### Data collection

Each patient's baseline data included demographic information, comorbidities, laboratory data, Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), imaging data, and respiratory function data. Patients were evaluated at 3, 6, 12, 18, and 24 months after diagnosis and at relapse, and the following data were collected: vital status, BVAS, laboratory data, treatments, and adverse events. Organ involvement was defined according to BVAS system. Disease severity was determined by the categorization system developed by the European Vasculitis Study Group (EUVAS) [13]. The Vascular Damage Index (VDI) was also collected at 6, 12, and 24 months. Chest radiography, thoracic computed tomography, arterial blood gas analysis, and respiratory function data were collected at

12 and 24 months in patients with pulmonary involvement. Because the RemIT-JAV study was an observational study, a treatment protocol was not provided. Selection and dosage of immunosuppressants, dosage of GC, and concomitant usage of plasmapheresis were determined at the discretion of the attending physicians. Observation was completed in March 2013, and the baseline characteristics have been described previously [5].

Site investigators filled out the electronic case report forms for each patient and submitted them to the RemIT-JAV data center at the Department of Medicine and Clinical Science, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan.

#### Primary and secondary outcomes

The primary effectiveness outcome of the present study was the remission rate. We analyzed two types of remission in this study. The first type of remission was determined systematically by a BVAS of 0 on two occasions at least 1 month apart according to EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis [13]. The second type of remission was defined as BVAS of 0 plus a daily prednisolone (PSL) dose of  $\leq 10$  mg (designated as “GC remission” hereafter). GCs other than PSL were converted to an equivalent dose of PSL.

Secondary effectiveness outcomes included cumulative overall end-stage renal disease (ESRD)-free and relapse-free survival rates. ESRD was defined as dependence on dialysis or an irreversible increase in serum creatinine level of  $>5.6$  mg/dl ( $500 \mu\text{mol/l}$ ). Based on the aforementioned EULAR recommendations, relapse was defined as the reoccurrence or new onset of disease activity attributable to active inflammation. Major relapse was defined as a relapse with organ-threatening or life-threatening disease activity, and other relapses were classified as minor [13].

The safety outcome was the type and incidence of serious infections (SIs). Our definition of SIs was based on an International Conference on Harmonisation report [14]. Bacterial infections that required intravenous antibiotic administration and opportunistic infections were regarded as SIs. The diagnosis of infection was based on the attending physicians’ clinical diagnosis, using a comprehensive evaluation of physical findings, laboratory data, and imaging data.

#### Statistical analysis

We used baseline and follow-up data at 3, 6, 12, 18, and 24 months from the patients with MPA and GPA enrolled in this study. The cumulative remission, overall survival, ESRD-free survival, and relapse-free survival

rates were analyzed using the Kaplan–Meier method and the log-rank test.  $p < 0.05$  was considered significant for statistical analyses between two categories. When comparing three or four categories, statistical significance was determined by  $p < 0.05/3$  or  $p < 0.05/4$  by Bonferroni correction to avoid multiplicity. When no patients in a group achieved an endpoint, the group was excluded from the long-rank test. As such, the patients with limited type disease, as defined by EUVAS categorization [13], were excluded from the analysis of survival and ESRD-free survival, and patients with early systemic type disease were excluded from the analysis of ESRD-free survival.

All statistical analyses were performed by a biostatistician using the Statistical Package of JMP for Windows software, version 8.0.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

## Results

### Patient characteristics

Of the 156 patients with AAV enrolled in the RemIT-JAV study, 78 patients with MPA/RLV and 33 patients with GPA were included in the present study. The mean (median) observation periods were 559 (730) days in MPA patients and 653 (730) days in GPA patients, respectively. At 24 months, 52 patients with MPA and 28 patients with GPA remained in the cohort (Fig. 1). Selected patient characteristics and treatment of these patients are summarized in Table 1; details regarding patient characteristics have been described in our previous report [5].

### Treatment patterns

Changes in treatment over time in patients with MPA and GPA are presented in Table 1 as observed data. The mean initial daily PSL dose was 41 mg in MPA patients and 40 mg in GPA patients. Concomitant CY was used during the initial 3 weeks of remission induction therapy in 24 of 78 (31 %) MPA patients and 20 of 33 (60 %) GPA patients. One GPA patient and three MPA patients were treated with plasma exchange. Hemodialysis was implemented at any time point during the initial 3 months in 13 of 78 (14 %) MPA patients and 2 of 33 (6 %) GPA patients. At 3 months, the daily PSL dose was tapered down to  $\leq 15$  mg in 29 of 67 (43 %) MPA patients and 10 of 32 (31 %) GPA patients.

At 6 months, the mean daily PSL dose was 12 mg in MPA patients and 13 mg in GPA patients, and 10 of 62 MPA patients (16 %) and 8 of 30 GPA patients (27 %) were receiving concomitant azathioprine. Data regarding treatment were not obtained in one patient with MPA. The mean daily PSL dose decreased gradually thereafter in both groups.



### Remission

No statistically significant differences in remission rates were found between MPA and GPA patients (Fig. 2a). By 6 months, 66 of 78 MPA patients (85 %) and 29 of 33 GPA patients (87 %) achieved remission, as defined by BVAS of 0 on two occasions at least 1 month apart. However, only 31 of 78 MPA patients (40 %) and 13 of 33 GPA patients (39 %) satisfied the definition of GC remission; that is, BVAS of 0 remission plus a daily PSL dose of  $\leq 10$  mg.

When both patients with MPA and those with GPA were classified into four different types (i.e. limited, early systemic, generalized, and severe) according to the EUVAS-defined disease severity, there were no significant differences in remission rates across the spectrum of disease severity (Fig. 2b). Remission and GC remission were obtained by 6 months in four (100 %) and three (75 %) of four patients with the limited type, in 18 (90 %) and 10 (50 %) of 20 patients with the early

systemic type, in 58 (89 %) and 24 (37 %) of 65 patients with the generalized type, and in 15 (68 %) and 7 (32 %) of 22 patients with the severe type, respectively.

No significant differences in remission and GC remission rates at 6 months were noted between MPO-ANCA-positive and peroxidase-3 (PR3)-ANCA-positive patients, or between patients with or without interstitial lung disease (ILD).

### Overall survival

Sixteen deaths were reported during the observation period (14 MPA patients and two GPA patients). Causes of death reported by site investigators were vasculitis itself (five patients), infection (six patients), and other or unknown (five patients: completely unknown in two patients, cardiac failure in one patient, intracerebral hemorrhage in one patient, and hyperkalemia in one patient). Of the five cases of death caused by vasculitis itself, all patients were treated with GC without

Table 1 Patient characteristics and treatments

	MPA (n = 78)	GPA (n = 33)
Age (years), mean ± SD	71 ± 10	64 ± 13
Sex (male:female)	35:43	12:21
Disease severity, n		
Limited	0	4
Early systemic	15	5
General	47	18
Severe	16	6
MPO-ANCA, n (%)	76 (97)	18 (55)
PR3-ANCA, n (%)	2 (3)	15 (46)
Serum creatinine (mg/dl), mean ± SD	2.46 ± 2.18	1.51 ± 1.32
BVAS, mean ± SD	18 ± 7	20 ± 7
Initial treatments (within 3 weeks)		
Maximum daily dose of PSL (mg/day), mean ± SD	41 ± 15	40 ± 15
mPSL pulse use, n (%)	34 (44)	13 (39)
Cyclophosphamide, n (%)	24 (31)	20 (60)
Oral:intravenous	3:21	7:13
Cumulative dose for 6 months (g), mean ± SD	2.6 ± 2.8	4.3 ± 3.6
Methotrexate, n (%)	0 (0)	2 (6)
Azathioprine, n (%)	0 (0)	0 (0)
Treatments at 6 months		
	n = 62	n = 30
Minimum daily dose of PSL (mg/day), mean ± SD	12 ± 5	13 ± 6
Cyclophosphamide, n	20	16
Methotrexate, n	0	3
Azathioprine, n	10	8
Treatments at 12 months		
	n = 56	n = 28
Minimum daily dose of PSL (mg/day), mean ± SD	9 ± 5	9 ± 6
Cyclophosphamide, n	9	7
Methotrexate, n	0	4
Azathioprine, n	11	11
Treatments at 24 months		
	n = 52	n = 28
Minimum daily dose of PSL (mg/day), mean ± SD	7 ± 5	6 ± 3
Cyclophosphamide, n	4	5
Methotrexate, n	0	4
Azathioprine, n	10	5

ANCA antineutrophil cytoplasmic antibody, BVAS Birmingham Vasculitis Activity Score, GPA granulomatosis with polyangiitis, MPA microscopic polyangiitis, MPO myeloperoxidase, mPSL methylprednisolone, PR3 proteinase 3, PSL prednisolone, SD standard deviation

concomitant CY and two patients were treated with plasma exchange. Renal manifestations developed in all five cases and ESRD developed in two of five cases. Lung manifestations developed in four of five patients including pulmonary hemorrhage and ILD in one case, ILD in one case, pleuritis in one case, and pulmonary infiltration in one case.

In terms of overall survival rates, MPA patients tended to have a worse prognosis than GPA patients, although the difference did not reach statistical significance (Fig. 3a;  $p = 0.12$ ). In the spectrum of EUVAS disease severity, there were significant differences in overall survival rates among the four different types (Fig. 3b;  $p = 0.0003$ ). Patients with severe disease, showing the lowest survival rate of 56 % at 24 months, had a markedly poorer prognosis, even compared with those with generalized type disease ( $p < 0.0001$ ).

On the other hand, significant differences in survival rates were undetectable between MPO-ANCA-positive and PR3-ANCA-positive patients (82 % versus 92 % at month 24) or between patients with and without ILD (87 % versus 83 % at month 24).

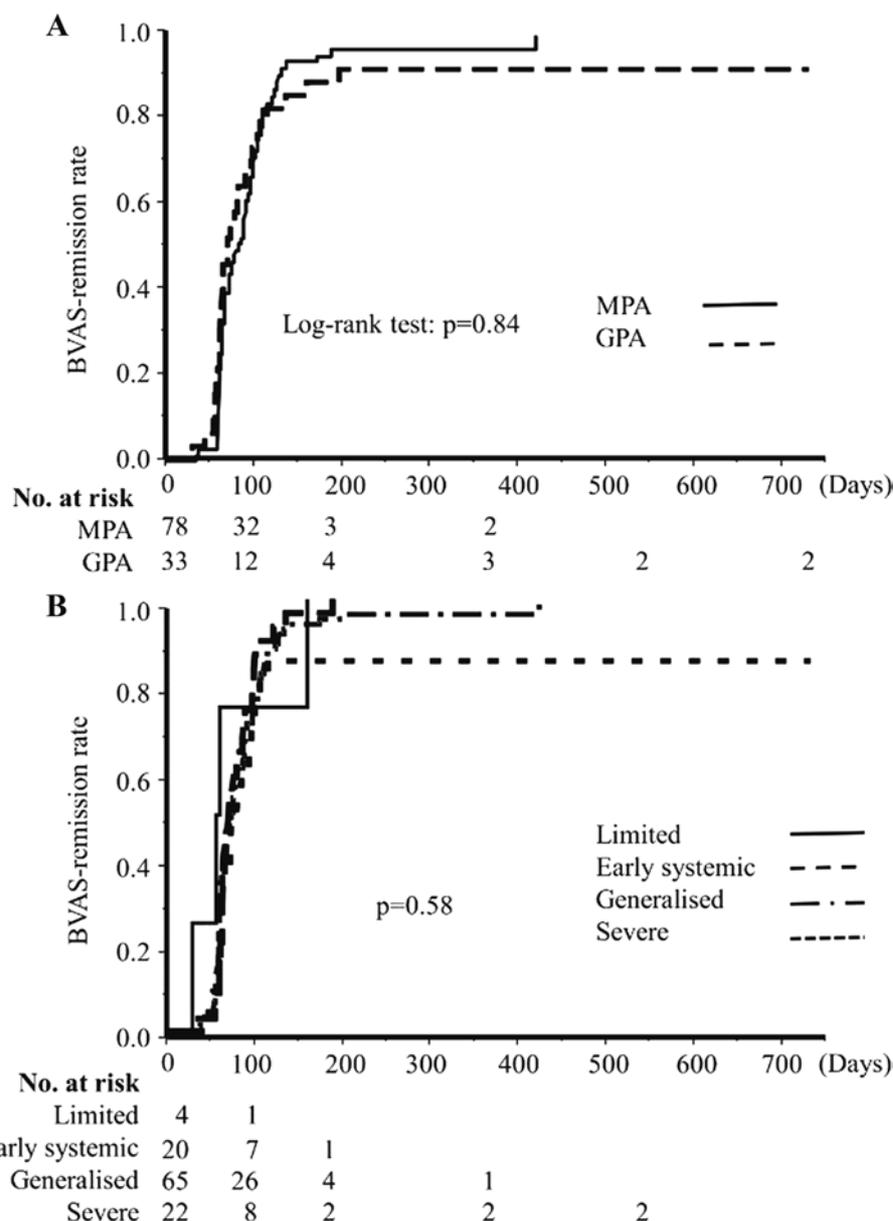
#### ESRD-free survival

Thirteen cases of ESRD developed during the observation period in MPA patients, but none occurred in GPA patients. Hence, the ESRD-free survival rate of MPA patients was significantly lower than that of GPA patients, decreasing to 81 % at 24 months (Fig. 4a;  $p = 0.012$ ). In the spectrum of EUVAS disease severity, there were significant differences in ESRD-free survival rates (Fig. 4b;  $p < 0.0001$ ). Patients with severe type disease showed the lowest ESRD-free survival rate of 51 % at 24 months, which was much lower than that of patients with generalized type disease ( $p < 0.0001$ ).

MPO-ANCA-positive patients tended to have lower ESRD-free survival rates than PR3-ANCA-positive patients (84 % versus 100 % at 24 months), although this difference was not statistically significant. No significant difference in ESRD-free survival rates was detectable between patients with and without ILD (90 % versus 85 % at 24 months).

#### Relapse

Of the 98 patients who achieved remission by 6 months, 23 relapsed during the total observation period, including 18 MPA and five GPA patients, with a mean duration for the remission period of 566 days. Of the 23 relapses, 11 were major relapses and 12 were minor. There were no significant differences in relapse rates between MPA and GPA patients (Fig. 5a; 29 % versus 15 % at month 18) or among patients with the four different types of EUVAS disease severity (Fig. 5b) (0 %, 42 %, 21 %, and 28 % at month 18 for limited, early systemic,



**Fig. 2** Cumulative remission rates in MPA and GPA patients and among the four EUVAS-defined disease severity types. **a** Remission rates in MPA and GPA patients. **b** Remission rates among patients with the four types of EUVAS disease severity. BVAS Birmingham Vasculitis Activity Score, GPA granulomatosis with polyangiitis, MPA microscopic polyangiitis

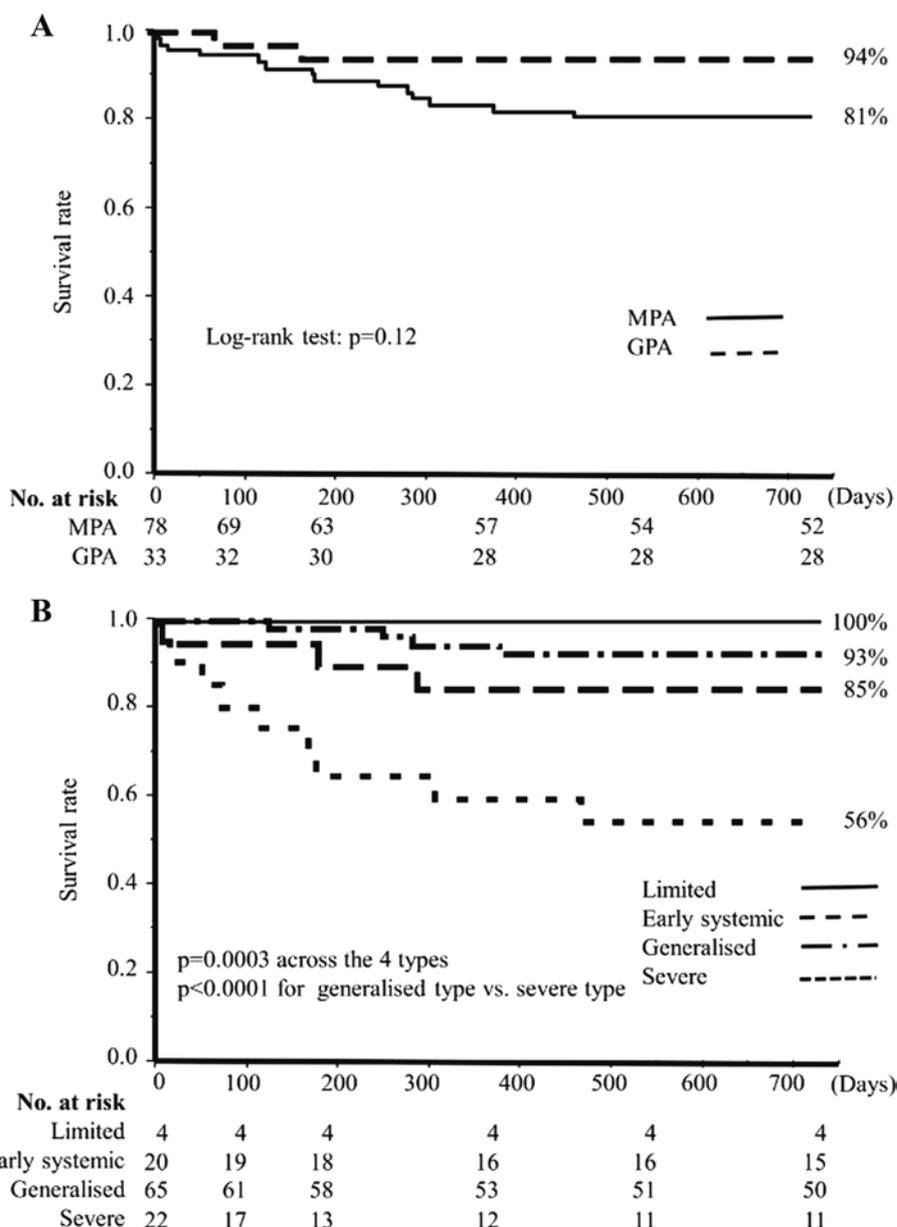
generalized, and severe types, respectively). In addition, there were no significant differences in relapse rates between MPO-ANCA-positive and PR3-ANCA-positive patients (25 % versus 21 % at month 18) or between patients with or without ILD (34 % versus 18 % at month 18).

**SI and VDI**

During the 2-year follow-up period, 76 SIs were reported in 46 patients (41.4 %). The number of SIs decreased over time, from 43 in 27 patients in the first 6 months to 20 in 18 patients in the second 6 months, nine in

seven patients in the third 6 months, and four in four patients in the last 6 months of follow-up. The most frequent site of SI was the respiratory system (41 events), followed by skin and subcutaneous tissue (12 events). Frequently reported types of opportunistic infections were deep mycoses (14 events), cytomegalovirus infection (10 events), and herpes zoster (nine events).

The mean (standard deviation) total VDI score of MPA patients and GPA patients were 1.95 (1.55) and 1.64 (1.57) at 12 months and 2.13 (1.56) and 2.11 (1.79) at 24 months, respectively.

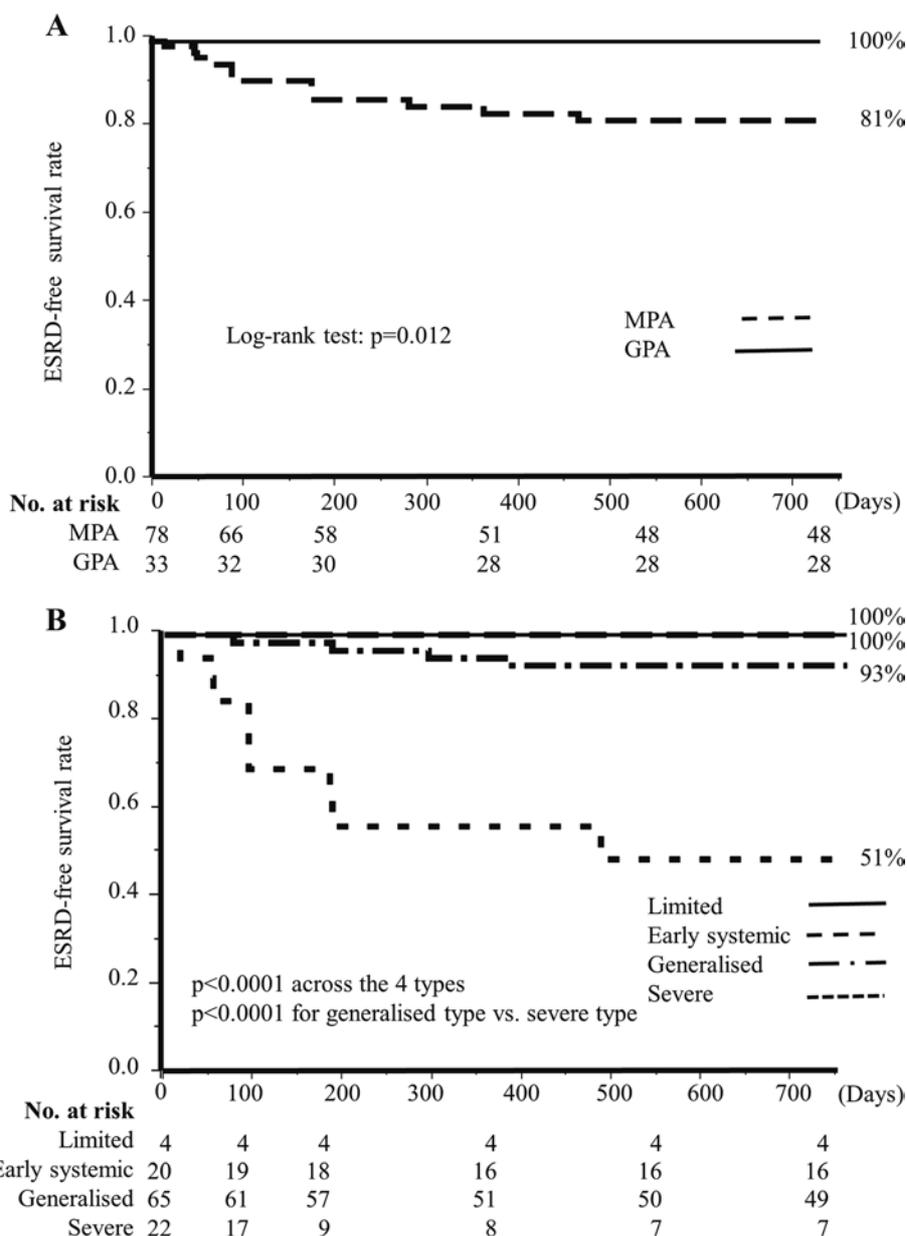


**Fig. 3** Cumulative overall survival rates in MPA and GPA patients and among the four EUVAS-defined disease severity types. **a** Survival rates in MPA and GPA patients. **b** Survival rates among patients with the four types of EUVAS disease severity. Cumulative survival rates at 24 months are shown at the end of the survival curve for each group. GPA granulomatosis with polyangiitis, MPA microscopic polyangiitis

**Discussion**

This is the first prospective cohort study comparing the responses of current immunosuppressive therapy in Japanese patients between the two major AAV diseases, MPA and GPA, in clinical practice. In our cohort, the patients had been enrolled from 22 tertiary care institutions in Japan. The majority was positive for MPO-ANCA and diagnosed with MPA, which is in contrast with AAV patients in western countries who are characterized by a predominance of PR3-ANCA and GPA. In addition, although the EULAR recommendations and

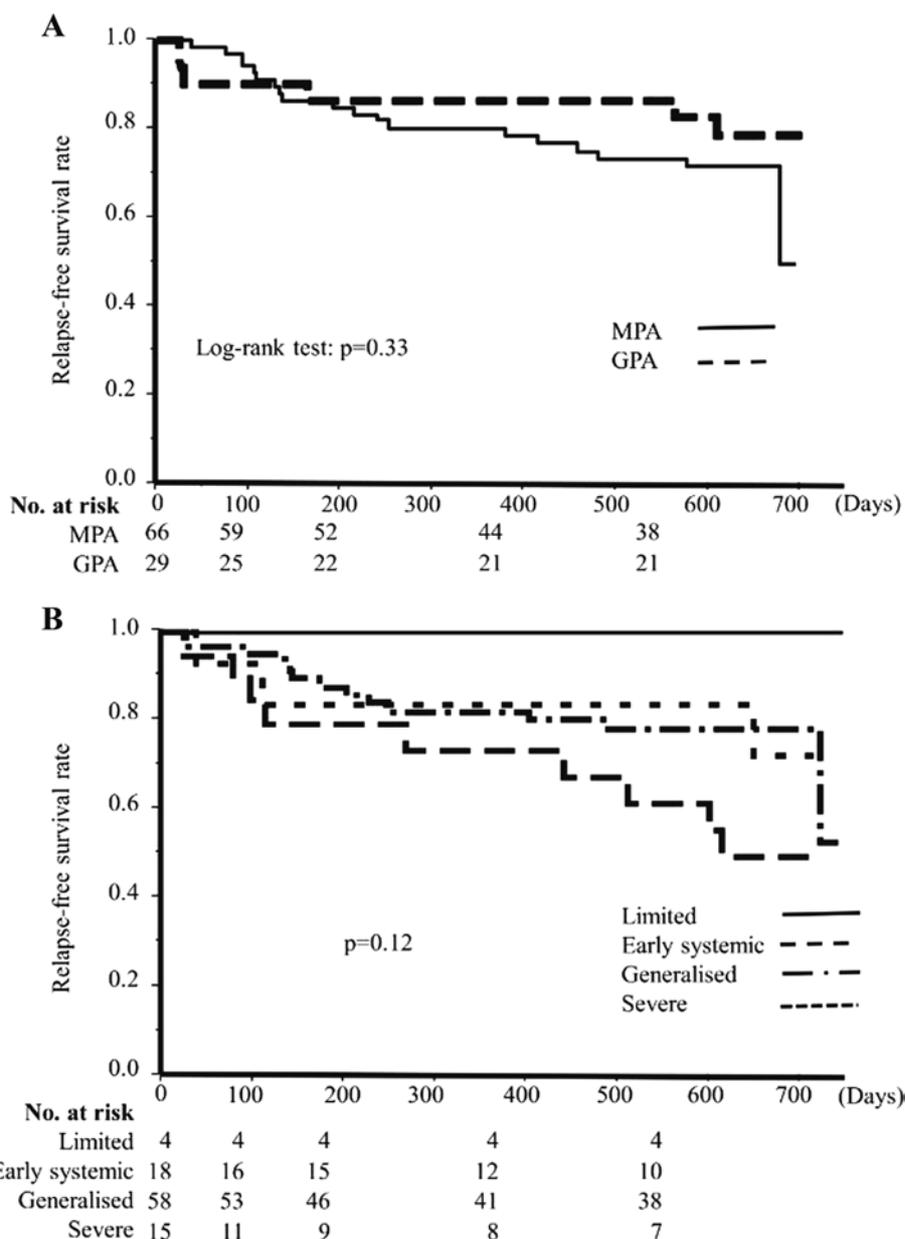
the BSR guidelines recommend the concomitant use of CY as induction therapy for severe or generalized AAV [7, 8], concomitant CY was used in only 31 % of MPA patients and 60 % of GPA patients during remission induction, and these rates were apparently lower than those reported in western observational studies (76–82 %) [15–17]. In previous studies, CY was not frequently used in Japan for patients with MPA/RLV, because these patients often present with progressive renal impairment at advanced ages and are thereby considered at high risk for severe infections [15, 18].



**Fig. 4** Cumulative ESRD-free survival in MPA and GPA patients and among the four EUVAS-defined disease severity types. **a** ESRD-free survival rates in MPA and GPA patients. **b** ESRD-free survival rates among patients with the four types of EUVAS disease severity. Cumulative ESRD-free survival rates at 24 months are shown at the end of the survival curve for each group. ESRD end-stage renal disease, GPA granulomatosis with polyangiitis, MPA microscopic polyangiitis

In this study, we found that remission rates (BVAS of 0 on two occasions at least 1 month apart) at 6 months were 85 % for MPA and 87 % for GPA, whereas GC remission rates (BVAS of 0 plus PSL of  $\leq 10$  mg/day) were 40 % for MPA and 39 % for GPA. In patients with generalised or severe type diseases, remission rates at month 6 were 84 % for MPA and 83 % for GPA. Time to remission was similar between MPA and GPA patients, and almost all enrolled patients achieved remission at least once during the observation period. These results are

probably comparable with the results reported in RCTs conducted in Europe [19, 20]. In the CYCAZAREM trial [19], 155 patients with generalised GPA and MPA received oral CY and PSL for at least 3 months, and patients who achieved remission by 6 months were assigned to treatment with azathioprine or oral CY. A total of 144 of 155 patients (93 %) achieved remission with a BVAS of 0 by 6 months. In the CYCLOPS trial [20], where 149 patients with generalised GPA and MPA received intravenous pulses of CY or oral CY for at least



**Fig. 5** Relapse-free survival in MPA and GPA patients and among the four EUVAS-defined disease severity types. **a** Relapse-free survival rates in MPA and GPA patients. **b** Relapse-free survival rates among patients with the four types of EUVAS disease severity. GPA granulomatosis with polyangiitis, MPA microscopic polyangiitis

3 months, 131 patients (78.9 %) achieved remission by 9 months.

Fourteen of 78 MPA patients and two of 33 GPA patients died during the 24-month observation period. The mortality rate of 14 % in our cohort appears to be slightly higher than the rates found in the European RCTs. For example, eight deaths in 155 patients (5 %) within 18 months and 14 deaths in 149 patients (9 %) within 18 months were reported in the CYCAZAREM and CYCLOPS trials, respectively [19, 20]. This difference

may be partly attributable to the fact that the mean age at the first presentation was higher in our cohort (71 years for MPA and 64 years for GPA) and a higher proportion of patients with EUVAS-defined severe type disease were enrolled in our study (20 %). The latter possibility is supported by the high mortality (35 deaths in 137 patients; 26 %) demonstrated in the MEPEX trial that selectively included severe type MPA and GPA patients. It is intriguing that the MEPEX trial included more than twice as many MPA patients as GPA patients, similar to our study. A

recent comparison of MPA patients between Japan and Europe showed no difference in cumulative patient survival [12, 15]. Thus, these results suggest that MPA may have a worse vital prognosis than GPA, at least in part due to the effects of age at onset.

Further, a marked difference between patients with MPA or GPA in our cohort was found in terms of renal failure. During the observation period, 13 ESRDs occurred in MPA patients, whereas no ESRDs were reported in GPA patients, clearly indicating that ESRD-free survival is much worse with MPA. In agreement with this finding, a retrospective analysis of a large-scale AAV patient database demonstrated that MPO-ANCA-positive patients presented with worse renal function and higher levels of proteinuria, probably due to advanced chronic damage with a smoldering clinical course, than PR3-ANCA-positive patients [21]. Hauer et al. [22] reported that the glomerular filtration rate (GFR) at entry and predominantly chronic renal lesions were potent predictors of the GFR at 18 months in ANCA-associated glomerulonephritis. In the present study, MPA patients had a lower average estimated GFR than GPA patients (38 versus 52 ml/minute/1.73 m<sup>2</sup>). These data would explain the significant difference in ESRD-free survival between MPA and GPA patients in our cohort.

The relapse rate of 23 % in our cohort was similar to the rate reported recently in China (32.7 %) [23] but was lower than the rates reported previously in western countries (45–76 % at 6 months and 38 % at 1 year) [24, 25]. The higher relapse-free survival rates in our cohort and the Chinese cohort may be related to the predominance of MPO-ANCA positivity in Asian patients with AAV, because MPO-ANCA-positive AAV patients relapse less frequently than PR3-ANCA-positive patients [16]. There is also a possibility that relatively slow tapering of GC contributed to a higher relapse-free survival in this study. Although the British clinical guideline recommends rapid tapering of PSL to 15 mg/day after 3 months of treatment [8], more than half of our patients were still taking  $\geq 15$  mg/day PSL at month 3. However, it is highly controversial whether fast tapering of GC is associated with increasing risk of relapse in AAV patients. While some studies supported this notion [26, 27], it has recently been demonstrated that GC therapy beyond 6 months is associated with a greater risk of infections, but not with a decreased risk of relapse [24]. The incidence of SIs in the present study was notably higher than those in previous observational studies from European countries [24, 28]. The high incidence of SIs may relate to this slow tapering of GC. On the contrary, VDI scores were comparable with previous RCTs [29].

Our study has several limitations. First, institutional bias should be considered, because this study was performed in university and referral hospitals in Japan.

Because the participating institutions enrolled all patients with newly diagnosed AAV, the selection bias in each institute was low. Second, we could not perform multistratified or multivariate analysis for outcomes because of the small sample size. In addition, we could not perform sufficient comparisons between MPO-ANCA-positive and PR3-ANCA-positive patient groups, because there are few numbers of PR3-ANCA-positive patients in this cohort and the observational period was short. This problem will be solved in the future by combination with another large-scale cohort study of Japanese patients with AAV that is currently ongoing. Third, the 2-year observation period could be too short to evaluate the relapse rates of the disease. Fourth, our effectiveness data may be affected by indication bias because treatments were determined at the discretion of the attending physicians. More sophisticated statistical methods should be employed to overcome this bias with a larger number of patients.

## Conclusions

The majority of Japanese patients with MPA and GPA received treatment with high-dose GC and limited CY use, and showed high remission and relapse-free survival rates but low GC remission rates in clinical practice. Further studies are needed to optimize treatment for Japanese patients with AAV, who exhibit different clinical characteristics than patients in western countries in terms of genetic backgrounds, disease categories, and ANCA serology.

## Abbreviations

**AAV:** Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; **ANCA:** Antineutrophil cytoplasmic antibody; **BVAS:** Birmingham Vasculitis Activity Score; **CY:** Cyclophosphamide; **EGPA:** Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; **EMEA:** European Medicines Agency; **ESRD:** end-stage renal disease; **EULAR:** European League Against Rheumatism; **EUVAS:** European Vasculitis Study Group; **GC:** Glucocorticoids; **GFR:** Glomerular filtration rate; **GPA:** Granulomatosis with polyangiitis; **ILD:** Interstitial lung disease; **MPA:** Microscopic polyangiitis; **MPO:** Myeloperoxidase; **PR3:** Peroxidase-3; **PSL:** Prednisolone; **RCT:** Randomized controlled trial; **RemIT-JAV:** Remission Induction Therapy in Japanese patients with ANCA-associated Vasculitides; **RLV:** renal-limited antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; **SI:** Serious infection; **VDI:** Vascular Damage Index.

## Competing interests

**MH** has received research grants from Teijin Pharma, Ltd and received research grants and/or honoraria from Abbott Japan Co., Ltd, Astellas Pharma Inc., Bristol-Myers Squibb K.K., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, Eisai Co., Ltd, Janssen Pharmaceutical K.K., Mitsubishi Tanabe Pharma Co., Santen Pharmaceutical Co., Ltd, Takeda Pharmaceutical Co., Ltd, Teijin Pharma, Ltd, and Pfizer Japan Inc. **TF** has received research grants from Abbott Japan Co., Ltd, Astellas Pharma Inc., Bristol-Myers Squibb K.K., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, Daiichi-Sankyo Pharmaceutical Co. Ltd, Eisai Co., Ltd, Mitsubishi Tanabe Pharma Co., Takeda Pharmaceutical Co., Ltd, and Pfizer Japan Inc. **YT** has received research grants from Asahi Kasei Pharma Co., Astellas Pharma Inc., AstraZeneca K.K., Bristol-Myers Squibb K.K., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, Daiichi-Sankyo Pharmaceutical Co. Ltd, Eisai Co., Ltd, Mitsubishi Tanabe Pharma Co., MSD K.K., and Santen Pharmaceutical Co., Ltd. **KA** has received research grants from Astellas Pharma Inc. and Chugai Pharmaceutical Co. Ltd, and received honoraria from AbbVie Inc., Astellas Pharm Inc., Bristol-Myers Squibb, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd, Mitsubishi Tanabe Pharm Co., and

Pfizer Japan Inc. YM has received research grants from Japan Blood Products Org., Taisho Toyama Pharmaceutical Co., Ltd, and Nippon Kayaku Co., Ltd; received honoraria from Takeda Pharmaceutical Co., Ltd, AbbVie Inc., Janssen Pharmaceutical K.K., and UCB Japan Co., Ltd; and received research grants and honoraria from Astellas Pharma Inc., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, Ono Pharmaceutical Co., Ltd, Mitsubishi Tanabe Pharma Co., Teijin Pharma, Ltd, and Eisai Co., Ltd. HM is a consultant for AbbVie, Astellas, and Teijin; receives speaker honoraria from Astellas, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Daiichi Sankyo, Dainippon Sumitomo, Kyowa Hakko Kirin, MSD, Novartis, Pfizer, Takeda, and Tanabe Mitsubishi; and receives grant support from Astellas, Boehringer-Ingelheim, Daiichi Sankyo, Dainippon Sumitomo, Kyowa Hakko Kirin, Mochida, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Takeda, and Tanabe Mitsubishi. The remaining authors state that they have no competing interests.

#### Authors' contributions

KS was responsible for conception and design, data collection and analysis, and manuscript writing. MY was responsible for conception and design, data collection and analysis, and critical revision. MH was responsible for conception and design, data collection and analysis, and critical revision. TF was responsible for conception and design, data collection and analysis, and critical revision. YT was responsible for data collection and interpretation, and critical revision. KA was responsible for data collection and interpretation, and critical revision. SF was responsible for data collection and interpretation and critical revision. EM was responsible for data collection and interpretation and critical revision. YM was responsible for data collection and interpretation and critical revision. YA was responsible for conception and design, data collection and analysis, and critical revision. HM was responsible for conception and design, data collection and analysis, and critical revision. All authors read and approved the final manuscript.

#### Authors' information

Research Committee of Intractable Vasculitides of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan – in addition to the authors, the following investigators and institutions participated in this study: Division of Endocrinology and Metabolism, Hematology, Rheumatology and Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kagawa University (Hiroaki Dobashi); Division of Rheumatology and Allergology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine (Hidehiro Yamada); Department of Nephrology (Kunihiro Yamagata) and Division of Internal Medicine (Satoshi Ito), Faculty of Medicine, University of Tsukuba; Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center (Sakae Homma); Division of Nephrology, Department of Laboratory Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Faculty of Medicine, Kanazawa University (Takashi Wada); Department of Clinical Pathology and Immunology, Kobe University Graduate School of Medicine (Shunichi Kumagai); Department of Nephrology and Endocrinology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo (Junichi Hirahashi); Division of Rheumatology, Department of Medical Oncology and Immunology, Nagoya City University Graduate School of Medical Science (Shogo Banno); Department of Bioregulatory Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine (Hitoshi Hasegawa); Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University (Wako Yumura); Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto Prefectural University School of Medicine (Hiroaki Matsubara); Division of Nephrology, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center (Masaharu Yoshida); Department of Dermatology, Kitasato University School of Medicine (Kensei Katsuoka); and Third Department of Internal Medicine, Division of Immunology and Rheumatology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu (Noriyoshi Ogawa).

#### Acknowledgements

This work was supported by grants from Research on Rare and Intractable Diseases, the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (nannti-ippann-004) and the study group for strategic exploration of drug seeds for ANCA-associated vasculitis and construction of clinical evidence from Japan Agency for Medical Research and development, AMED.

The authors thank Keiko Hongo, Kumiko Muraki, Eri Katsuyama, Takayuki Katsuyama, Haruki Watanabe, Mariko Narazaki, Noriko Toyota, Yoshinori Matsumoto, Ryutaro Yamanaka, and Kouichi Sugiyama for their great assistance in data management.

This study was approved by the following ethical committees: Ethics Committee of the Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences; Medical Research Ethics Committee of Tokyo Medical and Dental University; Kyoto University Ethics Committee Review Board; Ethics Committee of Kagawa University; Ethics Committee of Juntendo University School of Medicine; Ethics Committee University of Tsukuba Hospital; Ethics Committee of St. Marianna University School of Medicine; Kanazawa University Ethical Committee; Ethics Committee of the University of Tokyo; Ethics Committee of Kyorin University School of Medicine; Saitama Medical Center Hospital Ethics Committee; Research Ethics Committee of the University of Miyazaki; local ethics committee of Toho University; Ethics Committee of Kobe University Hospital; Ethics Committee of Kitano Hospital, The Tazuke Kofukai Medical Research Institute; Shimane University Institutional Committee on Ethics; Ethics Review Committee of Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences; Ethics Committee of Ehime University Hospital; Ethics Committee of Jichi Medical University; Ethics Committee of Kyoto Prefectural University School of Medicine; Ethics Committee of Tokyo Medical University Hachioji Medical Center; Ethics Committee of Kitasato University Hospital; and Ethics Committee of Hamamatsu University School of Medicine.

#### Author details

<sup>1</sup>Department of Medicine and Clinical Science, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan. <sup>2</sup>Center for Rheumatology, Okayama Saiseikai General Hospital, 1-17-18 Ifuku-cho, Kita-ku, Okayama 700-8511, Japan. <sup>3</sup>Department of Pharmacovigilance, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan. <sup>4</sup>Department of Medicine and Rheumatology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan. <sup>5</sup>Department of the Control for Rheumatic Diseases, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 54 Shogoin-Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan. <sup>6</sup>Department of Internal Medicine and Rheumatology, Juntendo University School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8431, Japan. <sup>7</sup>Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, 1981 Kamoda, Saitama 350-8550, Japan. <sup>8</sup>Department of Hemovascular Medicine and Artificial Organs, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, 5200 Kiyotakecho Kihara, Miyazaki 889-1692, Japan. <sup>9</sup>Center for Nephrology and Urology, Division of Nephrology and Dialysis, Kitano Hospital, Tazuke Kofukai Medical Research Institute, 2-4-20 Ohgimachi, Osaka 530-8480, Japan. <sup>10</sup>Department of Rheumatology, Shimane University Faculty of Medicine, 89-1 Enya-cho, Izumo 693-8501, Japan. <sup>11</sup>Nephrology and Rheumatology, First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181-8611, Japan. <sup>12</sup>Okayama University Hospital, 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan.

Received: 29 April 2015 Accepted: 9 October 2015

Published online: 02 November 2015

#### References

- Jennette J, Falk R, Bacon P, Basu N, Cid M, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1–11.
- Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:222–7.
- Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DR, Scott DG, et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1916–20.
- Watts RA, Lane SE, Benthall G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum.* 2000;43:414–9.
- Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Dobashi H, Takasaki Y, et al. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R101.

6. Liu LJ, Chen M, Yu F, Zhao MH, Wang HY. Evaluation of a new algorithm in classification of systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:708–12.
7. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:310–7.
8. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, et al. BSR and BHRP guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014.
9. Haubitz M, Frei U, Rother U, Brunkhorst R, Koch KM. Cyclophosphamide pulse therapy in Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant*. 1991;6:531–5.
10. Adu D, Pall A, Luqmani RA, Richards NT, Howie AJ, Emery P, et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM*. 1997;90:401–9.
11. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1997;40:2187–98.
12. Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, Ishizu A, Kobayashi S, Kumagai S, et al. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. *Mod Rheumatol*. 2012;22:394–404.
13. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:605–17.
14. ICH Steering Committee. ICH harmonized tripartite guideline. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting; 1994.
15. Furuta S, Chaudhry AN, Hamano Y, Fujimoto S, Nagafuchi H, Makino H, et al. Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan. *J Rheumatol*. 2014;41:325–33.
16. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3452–62.
17. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, Jennette JC, Falk RJ, Guillevin L, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2908–18.
18. Sugiyama K, Sada KE, Kurosawa M, Wada J, Makino H. Current status of the treatment of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17:51–8.
19. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniene J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*. 2003;349:36–44.
20. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:670–80.
21. de Jooode AA, Sanders JS, Stegeman CA. Renal survival in proteinase 3 and myeloperoxidase ANCA-associated systemic vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1709–17.
22. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noel LH, Waldherr R, et al. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int*. 2002;62:1732–42.
23. Li ZY, Chang DY, Zhao MH, Chen M. Predictors of treatment resistance and relapse in ANCA-associated vasculitis: a study of 439 cases in a single Chinese center. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1920–6.
24. McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, Jennette CE, Falk RJ, Nachman PH. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:240–7.
25. Walsh M, Flossmann O, Berden A, Westman K, Hoglund P, Stegeman C, et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:542–8.
26. Wada T, Hara A, Arimura Y, Sada KE, Makino H. Risk factors associated with relapse in Japanese patients with microscopic polyangiitis. *J Rheumatol*. 2012;39:545–51.
27. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1166–73.
28. Charlier C, Henegar C, Launay O, Pagnoux C, Berezne A, Bienvenu B, et al. Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:658–63.
29. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Hoglund P, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:177–84.

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)

