

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 28 年度 総括・分担研究報告書

平成 29 年(2017 年)3 月

研究代表者

有 村 義 宏

目次

I. 平成 28 年度 構成員名簿	2
-------------------	---

II. 総括研究報告書	5
-------------	---

有村 義宏(杏林大学第一内科 腎臓・リウマチ膠原病内科)

III. 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	31
-------------------	----

磯部光章(東京医科歯科大学大学院循環制御内科学)

赤澤 宏(東京大学大学院医学系研究科循環器内科学)

小室一成(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(国立循環器病研究センター研究所血管生理学部)

長谷川均(愛媛大学大学院医学系研究科血液・免疫・感染症内科学)

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)

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臨床免疫学)

井上芳徳(東京医科歯科大学総合外科学)

重松邦弘(国際医療福祉大学三田病院血管外科)

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)

小菅 寿徳(東京医科歯科大学大学院 循環制御内科学)

前嶋 康浩(東京医科歯科大学医学部附属病院循環器内科)

【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……………37

- 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 朔 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)
 川上 民裕(聖マリアンナ医科大学 皮膚科)

【臨床病理分科会】

1. 臨床病理分科会活動報告	40
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 関連血管炎における抗ラクトフェリン抗体とその病原性に関する研究	42
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. 皮膚筋性動脈炎内膜に浸潤する CD8 陽性 T 細胞の形質検討	46
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	48
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	52
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	55
----------------	----

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)
 原渕 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 …… 60
 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. 血管炎の国際多施設共同試験 RITAZAREM 進捗 …… 65
 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)
4. 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 …… 69
 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 …… 72
 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)
 原渕 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)

IV. 刊行物一覧	77
-----------------	----

V. プログラム・抄録

平成 28 年度 第 1 回班会議.....	110
平成 28 年度 第 2 回班会議.....	125

平成28年度難治性血管炎に関する調査研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	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
研究分担者	磯部 光章	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科循環制御内科学	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
	内田 治仁	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科CKD・CVD地域連携・心腎血管病態解析学講座	准教授
	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
	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 リウマチ性疾患薬剤疫学研究部門	特任教授
	天野 宏一	埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科	教授
	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 腎臓内科学	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部	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	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 齊	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科血液浄化療法人材育成システム開発学	教授	
竹内 勤	慶應義塾大学医学部リウマチ内科	教授	
藤井 隆夫	和歌山県立医科大学附属病院 リウマチ膠原病科	教授	
研究協力者	井上 芳徳	東京医科歯科大学総合外科学	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
	重松 邦広	国際医療福祉大学三田病院血管外科	教授
	宮田 哲郎	山王病院・山王メディカルセンター 血管病センター	血管病センター長
	渡部 芳子	川崎医科大学生理学I	特任講師
	板橋美津世	東京都健康長寿医療センター 腎臓内科・血液透析科	部長
	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
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・先進予防医学共同専攻先進予防医学講座	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 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	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 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臨床研究センター 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 環境生態医学・公衆衛生学	特任准教授
坂東 政司	自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門	准 教 授
坂野 章吾	愛知医科大学腎臓リウマチ膠原病内科	教 授
本間 則行	新潟県立新発田病院内科	副 院 長
村川 洋子	島根大学医学部内科学講座・内科学第三	准 教 授
山村 昌弘	岡山済生会総合病院内科	特任副院長
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 満徳	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	大学院教授
中沢 大悟	北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野 第二内科	助 教
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
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
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
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
塚本 達雄	公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科	主 任 部 長
中島 裕史	千葉大学大学院医学研究院アレルギー・臨床免疫学	教 授
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臓内科	非常勤講師
原渕 保明	旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室	教 授
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
野澤 和久	順天堂大学医学部膠原病内科学講座	准 教 授
遠藤修一郎	京都大学大学院研究科・医学部・腎臓内科学	助 教
大岩 寛	広島市民病院リウマチ・膠原病科	部 長
伊藤 吹夕	帝京大学アジア国際感染症制御研究所	研 究 助 手
小菅 寿徳	東京医科歯科大学大学院 循環制御内科学	助 教
前嶋 康浩	東京医科歯科大学医学部附属病院循環器内科学	講 師

Ⅱ. 総括研究報告

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。本研究班の目標は、このような難治性血管炎に関して、1) 診断基準、重症度分類の策定、2) 診療ガイドラインの策定、3) 診療ガイドラインの検証を行い、これらを国民、医療者に広く普及し、わが国の血管炎診療の向上に貢献することである。血管炎が稀少性・多臓器疾患であることを考慮し、本研究班では全国各地域の血管炎診療に携わる主要施設の膠原病内科医、腎臓内科医、循環器内科医、呼吸器内科医、皮膚科医、血管外科医、病理医、放射線医などが班員となり、関連する学会や厚労省研究班、関連するAMED班と緊密な連携をとり、オールジャパン体制で研究を遂行した。本研究班の組織は、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）のもとに、1) 大型血管炎臨床分科会（分科会長：磯部）、2) 中・小型血管炎臨床分科会（分科会長：針谷）、3) 臨床病理分科会（分科会長：石津）、4) 国際協力分科会（分科会長：藤元）、5) 横断協力分科会（分科会長：高崎）の5つの分科会で構成されている。各分科会は連携し班全体で研究を施行し、さらに質の高いエビデンスに基づいたガイドライン作成のため、「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（研究開発代表者 有村義宏）」と「AMED：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（研究開発代表者 針谷正祥）」との緊密な連携の基に施行した。

平成28年度は、血管炎疾患のうち指定難病である9疾患（高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、バージャー病、結節性多発動脈炎、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、悪性関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群）の診断基準、重症度分類などに関連する臨床調査個人票の修正作業を行った。また、血管炎の分類（CHCC2012分類）に関する用語の日本語名称を提唱し日本医学会で正式に認可されて本班のホームページに掲載した。各分科会の主な研究状況として、1) 大型血管炎臨床分科会では、他の分科会の協力のもとに循環器学会と合同研究で大型血管炎を中心とした血管炎診療ガイドラインの改訂作業を行った。また、関連するAMED班と連携し高安動脈炎、巨細胞性動脈炎

に関する多施設臨床研究（前向き、後ろ向き）研究を施行した。2）中小型血管炎臨床分科会では、各分科会と連携し ANCA 関連血管炎の診療ガイドラインの作成し発刊した（GRADE 法による作成は本班、概説部は厚労省難治性腎疾患に関する調査研究班および厚労省難治性びまん性肺疾患に関する調査研究班との合同研究）。また、関連する AMED 班と連携して ANCA 関連血管炎に関するリツキシマブ治療の臨床研究（前向き）を施行した。3）臨床病理分科会では、ウェブ版血管炎病理アトラスを作成し当班のホームページに掲載した。また、血管炎に関する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し、実施を開始した。4）国際研究分科会では、ANCA 関連血管炎に関する国際研究（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のランダム化比較試験：RITAZAREM）に参加し登録作業を終了した。また、平成 29 年 3 月に本班が中心となり東京で第 18 回国際血管炎・ANCA 学会（大会長：有村義宏）を開催した。本学会には、わが国を含め世界 39 ヶ国から 738 名が参加し、本班の成果を発信するとともに、わが国および世界の血管炎研究の基礎・臨床研究の発展に貢献した。5）横断協力分科会では、本班のホームページを Web 上に設立し (<http://www.vas-mhlw.org/>) し国民や医師への血管炎の概念、診断ガイドラインの普及に貢献すると共に、関連する学会で血管炎に関する発表を企画し実施した。

本研究の成果は、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）、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)、杉山齊(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。そのためには、関連する多領域の臨床医と病理医が有機的に連携し、さらに関連する学会や厚生労働省研究班と緊密な連携をとり、診療ガイドラインを確立する必要がある。

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

血管炎が稀少疾患であることを考慮すると、十分な研究成果を上げるためには、全国規模で多施設の専門医の総力を結集して研究を遂行することが不可欠である。

本研究班の目的は、上記のように、全国に展開する研究班の所属施設を活用しオールジャパン体制で研究を施行し、難治性血管炎に関して、1) 診断基準、重症度分類の策定すること、2) 診療ガイドラインを作成すること、3) 疾患概念、診断、治療法を国民、医療者に広く普及することである。そして、これを遂行することにより、わが国の血管炎診療の向上に貢献することである。

B. 研究方法

血管炎登録・ガイドライン作成・普及推進委員会（班長、各分科会長で構成）のもとに、以下の5つの分科会、1) 大型血管炎臨床分科会（分科会長：磯部）、2) 中・小型血管炎臨床分科会（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、研究班で関連する疾患の症例をもつ全施設共同で遂行した。

1) 大型血管炎臨床分科会

大型血管炎に関する臨床研究（高安動脈炎および巨細胞性動脈炎（giant cell arteritis: GCA）に関する臨床研究

①前方視的研究：2015～2019年に新たに高安動脈炎または巨細胞性動脈炎（giant cell arteritis: GCA）と確定診断された症例について、AMED研究班（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）との共同研究で、3年間の臨床情報と血清・血漿を収集する予定である（血清・血漿収集はAMED研究班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遂行予定）。

2) 後方視的研究では、2007～2014年に高安動脈炎またはGCAと臨床的に診断された症例および同期間に再燃した症例について、発症後（or 再燃後）3年間の臨床情報を収集した。

3) 診療ガイドライン改訂のため、分担執筆者を選定し、3疾患の臨床エビデンスを集積し、執筆と修正を行った。

2) 中小型血管炎臨床分科会

① AAV診療ガイドラインの全面改定に関する研究：本診療ガイドラインは、

「Part 1. 診療ガイドライン」と「Part 2. ANCA関連血管炎の基礎と臨床」の2つのパートから構成される。

「Part 1. 診療ガイドライン」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。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。

「Part 2. ANCA関連血管炎の基礎と臨床」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3班合同で、AAVに関する基礎、臨床について概説した。

H26年度当分科会で実施した他の研究

その他、AMED研究班（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）との共同研究で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）、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）、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）、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）についてのまとめの作業を行った。

3) 臨床病理分科会

- ① 血管炎診療の臨床病理に関する CQ を策定し、SR を行った。
- ② 血管炎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し、施行した。
- 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、ウェブ版とした。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した。
- ④ その他、各個研究として、皮膚筋性動脈炎内膜に浸潤する CD8 陽性 T 細胞の形質検討、ANCA 関連血管炎における抗ラクトフェリン抗体とその病原性に関する研究、血管炎の病因に関連する自己抗体を解析、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などを施行した。

4) 国際研究分科会

- ① 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 多発血管炎性肉芽腫症

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

- ③ 再発性 ANCA 関連血管炎の寛解維持療法におけるリツキシマブとアザチオプリンを比較する国際ランダム化比較試験 (RITAZAREM) ; 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。

- ④ 第 18 回国際血管炎 ANCA 学会 (18th International Vasculitis and ANCA Workshop:大会長;有村、実行委員長;藤元、プログラム委員長:石津、開催期間:2017 年 3 月 25 日より 28 日、開催地:東京、東京大学) の後援。

5) 横断協力分科会

- ① AAV ガイドラインのアンケート調査の解

析：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なう。調査項目は、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査した。

②難治性血管炎に関する調査研究班のホームページ (<http://www.vas-mhlw.org>) の充実：血管炎の疾患概念などの解説や本研究班の業績を掲載する。

③ 国内、国際学会におけるシンポジウムなどを企画し、血管炎の概念、診断、治療に関する普及活動を実施する。

C. 研究結果

1) 大型血管炎臨床分科会

①大型血管炎に関する臨床研究（高安動脈炎および GCA に関する臨床研究

1. 前方視的研究：14 施設から高安動脈炎 20 例、GCA 23 例の計 43 例の登録を得た。2022 年までさらなる症例集積と臨床情報の追跡を続ける予定である。

2. 後方視的研究：24 施設から高安動脈炎 156 例、GCA 137 例の計 293 例の登録を得た。高安動脈炎において、有意に若年発症であり ($p < 0.001$)、女性の比率が高く ($p = 0.001$)、大動脈炎に伴う症状が多く ($p < 0.001$)、頭蓋領域の動脈炎に伴う症状が少なかった ($p < 0.001$)。GCA の半数にリウマチ性多発筋痛症を合併したのに対し、高安動脈炎ではほとんど認めなかった ($p < 0.001$)。画像検査に

おける大型動脈の異常所見は、高安動脈炎では 100%に認められたのに対し、GCA では 60%に認められ、有意に低頻度だった ($p < 0.001$)。しかし GCA において大動脈炎に伴う症状が 21.3%に見られたのと比較すると、GCA における「無症候性ながら画像検査での大型動脈病変」は少なくないこと（約 40%）が認識された。

上記のように、高安動脈炎と GCA は、発症年齢・性差・病変分布に相違を認めた。

3. 大型血管炎の診療ガイドライン改訂：原稿を回収し、内容を修正し、編集委員（分科会メンバー）による会議を行った。編集委員会では、内容の修正、各治療薬のエビデンスレベルと推奨度の調整、診療フローチャートと診断基準改訂の検討を行った。2017 年 6 月の完成を目指して修正と校正中である。

2) 中小型血管炎臨床分科会

AAV 診療ガイドラインの作成：

1) 「Part 1. 診療ガイドライン」の作成

①システマティックレビュー

平成 27 年の第 2 回対面会議で診療ガイドラインパネル会議ワークシートを作成した。

②パネル会議

パネル会議を開催し、推奨文案を作成し、パブリックコメントおよび外部評価委員の評価を踏まえて修正し、推奨文を決定した。

2) 「Part 2. ANCA 関連血管炎の基礎と臨床」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者が各項目を執筆した。

3) 編集および発行

各執筆者から提出された原稿内容を、事務局および出版社の担当者が確認し、全体的な記載内容の整合性、重複部分の調整、用語の統一などを行ない AAV 診療ガイドライン 2017 を発行した。

3) 臨床病理分科会

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。

② 平成 28 年 2 月 1 日～6 月 30 日を第一期、7 月 1 日～12 月 31 日を第二期として、システムの運用を試行した。第一期中に 2 件、第二期中に 7 件のコンサルテーションを試行し、運用の予行を行った。

③ ウェブ版血管炎病理アトラスを作成

し、研究班ホームページに公開した。

④ 各個研究の結果は、別記とした。

4) 国際研究分科会

① DCVAS;

2016 年 11 月の時点で世界 133 施設より 6,305 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 16 施設からの 169 例)。GCA と GPA の登録は 2016 年 11 月 1 日にて終了になった。その他の血管炎や対照症例の最終登録期間は、2017 年の 6 月 30 日であり、6 か月観察後の 2017 年 12 月で本研究は終了となり、以後解析が行われる予定である。

④ GPA 比較研究 ; 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。14 施設 (膠原病内科 6、腎臓 3、腎・膠原病 2、膠原病・呼吸器 1、呼吸器 1、耳鼻科 1) から 88 症例が登録され、そのうち、修正 ACR の基準を満たす 82 症例を日本側症例として採用することになった。コントロールは同期間の英国 Cambridge 大学のコホート 128 症例とした。解析結果の概略は、日本の GPA は英国と比較して、a). 高齢発症、b) PR3-ANCA 陽性率が低い、c) 発症時の血清クレアチニン値が低い、d) 肺病変の合併割合が高かった。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、本年度に論文化された (J Rheumatol 2017;44:216-22)。

⑤ RITAZAREM; 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)。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、2014年6月23日より日本での被験者登録が開始された。

世界全体で38施設が試験を開始し、合計186名の被験者が登録された。このうち158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。目標症例数に達したため、2016年11月14日に症例登録は中止となった。今後約2年半の観察期間が残されている。

⑥ 第18回国際血管炎 ANCA 学会：本班が主後援として開催され、本班からの研究発表など、39ヶ国から738名が参加し、血管炎に関する最新知見について討議され、我が国および世界の血管炎研究、診療の向上に貢献した。

5) 横断協力分科会

① AAVガイドラインのアンケート調査：

平成27年度のアンケート調査にて338名(17.3%)から回答を得た。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%)となっていた。

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、最も参考としているGLとしてはAAVの診療GL(2014)が最多となっていた。次に、265名の医師が診療に際し、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%)存在し、その主な点は免疫抑制薬の使用法や(79.3%)、ステロイドの使用法(64.4%)、さらに寛解導入プロトコール(59.0%)の順に多かったその一方、副作用、難治性の考え方、疾患活動性に対する理解はほぼ共通していることが明らかにされた。またリウマチ・膠原病内科の医師で他科と意見が違う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、その相違点は両方の診療科に対して共通していた。なお、AAV治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。

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。

1. 平成28年4月21-23日、パシフィコ横浜にて開催された第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を開催した。アンケ

一ト調査と同様に専門領域によって免疫抑制薬の使用法に差異のあることが明らかになった。次年度も4月20-22日に福岡国際会議場にて開催される第61回日本リウマチ学会総会・学術集会にて合同シンポジウムが開催され、新たに策定されたGLについて討議することが予定されている。その他、日本腎臓学会総会、日本皮膚科学会総会、日本呼吸器学会総会に於けるシンポジウムで本班の成果発表に寄与した。

② 難治性血管炎に関する調査研究班のホームページ：本班の班員名簿、各年度の業績、血管炎各疾患の国際的病名改定 (Chapel Hill 分類) に合わせた日本語正式病名揭示 (本班で検討・提唱し、日本医学会で正式に承認された)、Web 版病理アトラス、診療ガイドラインのクイックリファレンス、血管炎病理診断のコンサルテーションシステム登録に関する項目などを掲載した。

また、血管炎の診療に関連する機関に関する厚労省難病センター、厚労省難病対策に直ちにリンクできるようトップページに掲載した。

D. 健康危険情報
該当なし

E. 研究発表

1. 論文発表

1) 有村義宏：【急速進行性糸球体腎炎 Update】急速進行性腎炎症候群を呈した ANCA 関連血管炎のガイドラインと最新治療 (解説/特集). 医学のあゆみ(0039-2359). 2016, 257, 2, 159-64.

2) 軽部美穂、有村義宏：リウマチ性疾患の難

治性病態の治療(第5回), 治療抵抗性血管炎 (解説) 分子リウマチ治療 (1882-9163), 2016, 9, 2, 93-8.

3) 有村義宏：【よくわかる中枢神経系血管炎】誘因の明らかな続発性血管炎 薬剤誘発性血管炎(解説/特集), Clinical Neuroscience (0289-0585), 2016, 34, 5, 575-77.

4) Kawasaki A, Hasebe N, Hidaka M, Hirano F, Sada KE, 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, Tsuchiya N.: Protective Role of HLA-DRB1*13:02 against Microscopic Polyangiitis and MPO-ANCA-Positive Vasculitides in a Japanese Population, A Case-Control Study. PLoS One. 2016, 11, 11, 5, e0154393.

5) 川嶋聡子, 有村義宏：【腎と透析診療指針 2016】(第11章) 全身疾患に伴う腎疾患 血管炎に伴う腎障害 ANCA 関連腎症(解説/特集), 腎と透析 (0385-2156), 2016, 80, 361-65.

6) 清水 英樹, 駒形 嘉紀, 有村 義宏：【高齢者におけるリウマチ性疾患と膠原病】ANCA 関連血管炎の病態(解説/特集), Geriatric Medicine (0387-1088), 2016, 54, 9, 887-92.

7) Sada KE, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Takasaki Y, Banno S, Sugihara T, Kobayashi M, Usui J, Yamagata K, Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, Sugiyama H, Okada Y, Arimura Y, Matsuo S,

- Makino H; for Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.: Comparison of severity classification in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Mod Rheumatol.* 2016, 26, 5, 730-7.
- 8) 有村 義宏, 川嶋 聡子, 池谷 紀子:【免疫疾患の trends & topics 2017】 AAV B細胞標的治療の効果は?(解説/特集), *Mebio* (0910-0474), 2016, 33, 10, 52-61.
- 9) Watanabe-Imai K, Harigai M, Sada KE, Yamamura M, Fujii T, Dobashi H, Amano K, Ito S, Homma S, Kumagai S, Banno S, Arimura Y, Makino H; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.: Clinical characteristics of and risk factors for serious infection in Japanese patients within six months of remission induction therapy for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis registered in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Mod Rheumatol.* 2016, 10, 1-6. [Epub ahead of print]
- 10) 有村義宏:【厚生労働省指定難病の診断基準と重症度】 血管炎症候群(解説/特集), *分子リウマチ治療* (1882-9163), 2017, 10, 1, 16-23.
- 11) Furuta S, Chaudhry AN, Arimura Y, Dobashi H, Fujimoto S, Homma S, Rasmussen N, Jayne DR: Comparison of the Phenotype and Outcome of Granulomatosis with Polyangiitis Between UK and Japanese Cohorts. *J Rheumatol.* 2017, 44, 2, 216-22.
- 12) Kawakami T, Okano T, Takeuchi S, Soma Y, Ito F, Ishizu A, Arimura Y, Suzuki K.: Elevated moesin mRNA level in skin tissue of patients with polyarteritis nodosa based on real time RT-PCR. *J Dermatol Sci.* 2017.
- 13) 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.* 31(6):1016-9, 2016
- 14) Amiya E, Morita H, Hatano M, Nitta D, Hosoya Y, Maki H, Motozawa Y, Sato N, Ishiura H, Numakura S, Shintani Y, Kinugawa K, Takeda N, Shimizu J, Tsuji S, Komuro I. Fukutin gene mutations that cause left ventricular noncompaction. *Int J Cardiol.* 222:727-9, 2016
- 15) Ohigashi H, Tamura N, Harigai M, Maejima Y, Ashikaga T, Isobe M: Effects of Immunosuppressive and Biological Agents

- on Refractory Takayasu Arteritis Patients Unresponsive to Glucocorticoid Treatment. *J Cardiol* 2016 Aug 23. In press
- 16) Tamura N, Maejima Y, Tezuka D, Takamura C, Yoshikawa S, Ashikaga T, Hirao K, Isobe M: Profiles of serum cytokine levels in Takayasu arteritis patients: Potential utility as biomarkers for monitoring disease activity. *J Cardiol* 2016 Aug 25. In press
- 17) Hisamatsu K, Niwa M, Kobayashi K, Miyazaki T, Hirata A, Hatano Y, et al.: Galectin-3 expression in hippocampal CA2 following transient forebrain ischemia and its inhibition by hypothermia or antiapoptotic agents. *Neuroreport*. 2016;27(5):311-7.
- 18) Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Ibuka T, Miyazaki T, et al.: Everolimus for Primary Intestinal Lymphangiectasia With Protein-Losing Enteropathy. *Pediatrics*. 2016;137(3):1-5.
- 19) 宮崎 龍彦: 血管炎症候群の形態学的診断 tips. *診断病理*. 2016;33(1):19-37.
- 20) 宮崎 龍彦: 「特集/ANCA 関連血管炎-最近の話題-」に寄せる 膠原病疾患モデル組換え近交系マウスを用いた膠原病治療法の開発. *アレルギーの臨床*. 2016;36(5):465-9.
- 21) Kobayashi S, Yoshinari T.: A multicenter, open-label, long-term study of three-year infliximab administration in Japanese patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol*. 2016 Jun 14:1-8.
- 22) Harabuchi Y, Kishibe K, Tateyama K, Morita Y, Yoshida N, Kunimoto Y, Matsui T, Sakaguchi H, Okada M, Watanabe T, Inagaki A, Kobayashi S, Iino Y, Murakami S, Takahashi H, Tono T. Clinical features and treatment outcomes of otitis media with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (OMAAV): A retrospective analysis of 235 patients from a nationwide survey in Japan.
- 23) Nishizaki Y, Yamagami S, Inoue H, Uehara Y, Kobayashi S, Daida H.: Reactive Arthritis Caused by Urinary Tract Infection. *Intern Med*. 2016;55(9):1195-8.
- 24) Hasegawa-Tanaka T, Machida S, Kobayashi S, Naito H.: Changes in blood glucose and lipid metabolic parameters after high-carbohydrate diet ingestion in athletes with insulin resistance. *Juntendo Med J* 2016;62(4):323-329
- 25) Ohigashi H, Tamura N, Ebana Y, Horigai M, et al.: Effects of immunosuppressive and biological agents on refractory Takayasu arteritis patients unresponsive to glucocorticoid treatment. *J Cardiol*. 2016 Aug 23. pii: S0914-5087(16)30156-3. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.07.009. [Epub ahead of print]
- 26) 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* 46(9):1152-1161, 2016
- 27) Yamamoto Y, Offord CP, Kimura G, Kuribayashi S, Takeda H, Tsuchiya S, Shimojo H, Kanno H, Bozic I, Nowak M, Bajzer Z, Dingli D: Tumor and immune cell dynamics explain the PSA bounce after prostate cancer brachytherapy. *Br. J. Cancer* 115(2): 195-202, 2016
- 28) 菅野祐幸, 神應太朗, 樋口 誠: 好酸球増多症と MPO-ANCA 陽性を示し急激な肝障害をきたした 60 歳代男性. 青笹克之, 菅野祐幸, 長沼 廣, 松原 修, 手島伸一, 中塚伸一, 岡 一雅, 谷本昭英編 臨床病理検討会の進め方・活かし方-CPC の作法- pp.127-134, 中山書店, 東京, 2016.
- 29) 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* 67: 19-28, 2016.
- 30) 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* 26(3): 470-471, 2016.
- 31) Miyoshi A, Yamada M, Shida H, Nakazawa D, Kusunoki Y, Nakamura A, Miyoshi H, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. : Circulating neutrophil extra- cellular trap levels in well- controlled type 2 diabetes and pathway involved in their formation induced by high-dose glucose. *Pathology* 83(5): 243-251, 2016.
- 32) Masuda S, Nakazawa D, Shida H, Miyoshi A, Kusunoki Y, Tomaru U, Ishizu A. : NETosis markers: Quest for specific, objective, and quantitative markers. *Clin Chim Acta* 459: 89-93, 2016.
- 33) Kusunoki Y, Nakazawa D, Shida H, Hattanda F, Miyoshi A, Masuda S, Nishio S, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. : Peptidylarginine deiminase inhibitor suppresses neutrophil extracellular trap formation and MPO-ANCA production. *Front Immunol* 7: 227, 2016.
- 34) Matsuda Y, Hamayasu H, Seki A, Nonaka K, Wang T, Matsumoto T, Hamano Y, Sumikura H, Kumasaka T, Murayama S, Ishizu A, Shimizu A, Sugihara T, Arai T. : Presence of citrullinated histone H3-positive neutrophils in microscopic polyangiitis from the early phase: An autopsy proven case. *Pathol Int* 66(8): 466-471, 2016.
- 35) Sada KE, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Takasaki Y, Banno S, Sugihara T, Kobayashi M, Usui J, Yamagata K, Homma S, Dobasi H, Tsuboi N, Ishizu A, Sugiyama H, Okada Y, Arimura Y, Matsuo S, Makino H, for Research Committee of

- Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Comparison of severity classification in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Mod Rheumatol* 26(5): 730-737, 2016.
- 36) Saito K, Abe A, Kamishima T, Ishikawa H, Wakaki K, Ishizu A.: Relationship between power doppler grade and the pathological blood vessel features in clinically advanced rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 36(12): 1689-1690, 2016.
- 37) Shida H, Nakazawa D, Tateyama Y, Miyoshi A, Kusunoki Y, Hattanda F, Masuda S, Tomaru U, Kawakami T, Atsumi T, Ishizu A.: The presence of anti-lactoferrin antibodies in a subgroup of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis patients and their possible contribution to enhancement of neutrophil extracellular trap formation. *Front Immunol* 7: 636, 2016.
- 38) Nishioka Y, Yamaguchi M, Kawakami A, Munehiro M, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A.: Type II natural killer T cells that recognize sterol carrier protein 2 are implicated in vascular inflammation in the rat model of systemic connective tissue diseases. *Am J Pathol* 187(1): 176-186, 2017.
- 39) Okano T, Takeuchi S, Soma Y, Suzuki K, Tsukita S, Ishizu A, Suzuki K, Kawakami T.: Presence of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies and anti-moesin antibodies in patients with polyarteritis nodosa. *J Dermatol* 44(1): 18-22, 2017.
- 40) Yamada M, Kawakami T, Takashima K, Nishioka Y, Nishibata Y, Masuda S, Yoshida S, Tomaru U, Ishizu A.: Establishment of a rat model of thrombosis induced by intravenous injection of anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibody. *Rheumatology* (in press)
- 41) 石津明洋:[医学用語解説] 好中球細胞外トラップ (NETs) . 炎症と免疫 24(2): 163-165, 2016.
- 42) 石津明洋:特集 2: NETs の臨床における意義 NETs と血管炎. 日本血栓止血学会誌 27(1): 42-48, 2016.
- 43) 石津明洋:AYUMI「自己抗体産生機序の新展開」抗好中球細胞質抗体と好中球細胞外トラップ. 医学のあゆみ 256(12): 1209-1213, 2016.
- 44) 益田紗季子, 石津明洋:特集/ANCA 関連血管炎—最近の話題— 好中球細胞外トラップ. アレルギーの臨床 36(5): 419-423, 2016.
- 45) 石津明洋, 外丸詩野, 堀田哲也:顕微鏡的多発血管炎の再燃に対するリツキシマブ投与後に,呼吸不全で死亡した女性. 臨床病理検討会の進め方・活かし方 CPC の作法

- pp17-24, 2016, 中山書店.
- 46) 石津明洋: ANCA 関連血管炎の病態メカニズム. 日本臨床免疫学会会誌 39(6): 491-496, 2016.
- 47) 石津明洋: ノロウイルス胃腸炎を契機に発症した上腸間膜静脈血栓症. *Modern Physician* 37(1): 96, 2017.
- 48) Kawakami T, Shimosaka R, Takeuchi S, Soma Y.: Importance of appropriate location and frequency of biopsy for cutaneous manifestations in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Int J Dermatol* 55:1388-90, 2016
- 49) Fujimoto M, Asano Y, Ishii T, Ogawa F, Kawakami T, et al.: Wound/Burn Guidelines Committee. The wound/burn guidelines - 4. *J Dermatol* 43:729-57, 2016
- 50) Okano T, Takeuchi S, Soma Y, Suzuki K, Tsukita S, Ishizu A, Suzuki K, Kawakami T.: Presence of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies and anti-moesin antibodies in patients with polyarteritis nodosa. *J Dermatol* 27 doi: 10.1111/1346-8138. 13491. 2016
- 51) Arimura Y, Muso E, Fujimoto S, Hasegawa M, Kaname S, Usui J, Ihara T, Kobayashi M, Itabashi M, Kitagawa K, Hirahashi J, Kimura K, Matsuo S.: Evidence-based clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis 2014. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20(3):322-41.
- 52) 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*. 2016;40(8):1747-54.
- 53) 黒田 隆, 猪原 登志子, 向井 久美, 浅田 隆太, 秋山 治彦, 松田 秀一: 患者まで届いている再生医療 特発性大腿骨頭壊死症に対する bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルを用いた低侵襲再生医療. *再生医療*. 2016;15(2): 160-166.
- 54) 藤元 昭一, 猪原 登志子: 【ANCA 関連血管炎-最近の話題-】 腎疾患. *アレルギーの臨床*. 2016;36(5):437-441.
- 55) Oka S, Furukawa H, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Suda A, Tsunoda S, Ito S, Nakamura T, Saisho K, Sano H, Migita K, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S.: Association of human leukocyte antigen alleles with chronic lung diseases in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2016: doi:10.1093/rheumatology/kew025
- 56) Furukawa H, Oka S, Kawasak A, Shimada K, Sugii S, Matsushita T, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Kobayashi K, Osada A, Ihata A, Kondo Y, Nagai T, Setoguchi K, Okamoto A, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Kono H, Katayama M, Hirohata S, Sumida T,

- Migita K, Hasegawa M, Fujimoto M, Sato S, Nagaoka S, Takehara K, Tohma S, Tsuchiya N. : Human leukocyte antigen and systemic sclerosis in Japanese: The sign of the four independent protective alleles, DRB1*13:02, DRB1*14:06, DQB1*03:01, and DPB1*02:01. PLoS ONE 2016; 11(4): e0154255.
- 57) Kawasaki A, Hasebe N, Hidaka M, Hirano F, 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, Tsuchiya N. : Protective role of HLA-DRB1*13:02 against microscopic polyangiitis and MPO-ANCA positive vasculitides in a Japanese population: a case-control study. PLoS ONE 2016; 11(5): e0154393.
- 58) Hachiya Y, Kawasaki A, Oka S, Kondo Y, Ito S, Matsumoto, Kusaoi M, Amano H, Suda A, Setoguchi K, Nagai T, Shimada K, Sugii S, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Ohno S, Katayama M, Kono H, Hirohata S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Nagaoka S, Tohma S, Furukawa H, Tsuchiya N. : Association of HLA-G 3' untranslated region polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study. PLoS ONE 2016; 11(6): e0158065.
- 59) Dang TN, Naka I, Sa-Ngasang A, Anantapreecha S, Wichukchinda N, Sawanpanyalert P, Patarapotikul J, Tsuchiya N, Ohashi J. : Association of BAK1 single nucleotide polymorphism with a risk for dengue hemorrhagic fever. BMC Med Genet 2016; 17: 43.
- 60) Higuchi T, Oka S, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Shimada M, Nishimura H, Tomizawa M, Kikuchi M, Makita F, Yamashita H, Ario K, Yatsuhashi H, Tohma S, Kawasaki A, Ohira H, Tsuchiya N, Migita K. : Association of a single nucleotide polymorphism upstream of ICOS with Japanese autoimmune hepatitis type 1. J Hum Genet advance online publication 15 December 2016; doi: 10.1038/jhg.2016.155
- 61) Oka S, Furukawa H, Shimada K, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S. Plasma miRNA expression profiles in rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. BMC Musculoskelet Disord (in press).
- 62) Furukawa H, Oka S, Tsuchiya N, Shimada K, Hashimoto A, Tohma S, Kawasaki A. : The role of common protective alleles, HLA-DRB1*13, among systemic autoimmune diseases. Genes Immun 2016 Nov 10. doi: 10.1038/gene.2016.40.
- 63) Tsuchiya N, Kawasaki A. Genetics of Systemic Sclerosis, in "Systemic Sclerosis: Basic and Translational Research" (edited by Takehara K, Kuwana

- M and Fujimoto M). Springer, Tokyo, 2016, pp81-92, doi 10.1007/978-4-431-55708-1_64)
- 64) 川崎綾、土屋尚之：全身性エリテマトーデスの病因-ゲノム解析からの知見. 医学のあゆみ 2016;258(10):932-937.
- 65) 藤元昭一：【急速進行性糸球体腎炎 Update】 ANCA 関連血管炎・腎炎の分類・診断と疫学. 医学のあゆみ 2016;257(2):141-5.
- 66) 藤元昭一、猪原登志子：【ANCA 関連血管炎-最近の話題-】 腎疾患. アレルギーの臨床. 2016;36(5):437-441.
- 67) ANCA 関連血管炎診療ガイドライン2017. 有村義宏、本間 栄、丸山彰一編. 診断と治療社、東京.
- 68) 土屋尚之：ヒトゲノム解析からみた全身性エリテマトーデスの病因. 最新医学別冊「診断と治療の ABC 118 全身性エリテマトーデス」 (田中良哉編) pp32-43, 2016.
- 69) 八谷有紀、古川宏、土屋尚之：遺伝因子。『強皮症の基礎と臨床』(佐藤伸一編) 医薬ジャーナル社、大阪、pp60-69、2016
- 73) 磯部光章：高安動脈炎の新しい診断法と治療法. 学会トピックス第 63 回日本心臓病学会学術集会. Medical Asahi 2016 年 1 月号 27-29、2016
- 70) 吉藤 元：慢性炎症の病態：高安動脈炎. 別冊 BIO Clinica. 5(3)：70-5, 2016
- 71) 長谷川均：巨細胞性動脈炎の治療の update. Geriatric Medicine 54(9)：899-903, 2016
- 72) 中岡良和. 大型血管炎に対する薬物療法. 医学のあゆみ. 259(14), 1336-1342, 2016
- 73) 中岡良和：IL-6 抗体医薬による大型血管炎の治療. 循環器内科. 80(4), 296-303, 2016
- 74) 中岡良和：大型血管炎に対する抗 Interleukin-6 受容体抗体療法. 最新医学. 71(11月号増刊号). 2334-2343, 2016
- 75) 中岡良和：高安動脈炎. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 (増刊号・耳鼻咽喉科処方マニュアル) 88(5), 187-189, 2016
- 76) 中岡良和：高安動脈炎に対する IL-6 阻害療法. 医学のあゆみ. 257, 319-321, 2016
- 77) 磯部光章：高安動脈炎. 今日の治療指針 2016、p471-472, 医学書院、2016 山口徹・北原 光夫編
- 78) 小林茂人：脊椎関節炎、今日の治療指針 2017、82) 福井次矢、高木誠、小室一成 編、医学書院、845-846, 2017
- 79) 宮崎龍彦：付録 2. ANCA 関連血管炎の病理組織. 有村義宏、針谷正祥、本間栄、山縣邦弘編 ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017, 診断と治療社、東京, 2017, p 付録 4-7.

2. 学会発表

- 1) Yoshihiro Arimura: Diversity and Integration for Tomorrow, The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop 2017 in Tokyo, 2017/3/25.
- 2) Yoshihiro Arimura: Paradigm Shift in the Management of ANCA-Associated Vasculitis (AAV), 2016 Annual Meeting of

- Taiwan Society of Nephrology, 2016/11/26,
- 3) 有村義宏: シンポジウム1「血管炎の診断と治療の未来像—新ガイドラインを踏まえて—」 皮膚科領域でみる血管炎の内科サイドからのアプローチ (診断と治療), 第46回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 2016/11/5.
- 4) 有村義宏: よくわかるシリーズ12 全身性血管炎による腎血管炎—ANCA 関連血管炎を中心に—, 第46回日本腎臓学会東部学術集会, 2016/11/8.
- 5) 有村義宏: 全身性血管炎に関する難治性血管炎調査研究班の研究成果と課題, 第59回日本腎臓学会学術総会: 公的研究報告 (AMED 等) 2016/6/17.
- 6) 有村義宏: ANCA 関連血管炎の治療～わが国の現状と国際試験～, 第59回日本腎臓学会学術総会, 2016/6/17.
- 7) 有村義宏: 教育講演42「血管炎の新分類」と皮膚血管炎の位置づけ」内科医の視点からみた CHCC2012 新分類, 第115回日本皮膚科学会総会, 2016/6/5.
- 8) 有村義宏: 難治性 ANCA 関連血管炎の治療, 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2016/4/21.
- 9) 有村義宏: ANCA 関連血管炎と耳鼻咽喉科, 東京都耳鼻咽喉科学会 学術講演会, 2016/4/16.
- 10) 有村義宏: ANCA 関連間質性肺炎「症例への意見」と「手引き」作成に向けての意見, 第56回日本呼吸器学会学術講演会日本リウマチ学会との共同企画, 2016/4/9.
- 11) 磯部光章: 日本が誇る循環器研究「高安病(大動脈炎症候群)」, 第80回日本循環器学会学術集会[会長特別企画], 仙台, 2016年3月18日-20日
- 12) Tamura N, Maejima Y, Isobe M: Single nucleotide polymorphism of MLX gene is associated with the pathogenesis of Takayasu Arteritis by enhancing inflammasome formation. 第80回日本循環器学会学術集会, 仙台, 2016年3月18日-20日
- 13) 中岡良和. 大型血管炎の診療ガイドライン, 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 2016年4月22日
- 14) 殿岡久美子, 鈴木豪, 伊東宏, 内田麻理奈, 清川智史, 藤本久絵, 浅利佑紗, 石森加奈, 高桑由希子, 水島万智子, 花岡洋成, 山崎宜興, 大岡正道, 永渕裕子, 岡崎貴裕, 山田秀裕, 尾崎承一: 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の動脈病変分布に関する比較検討 当院における大型血管炎27例の臨床的特徴, 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 2016年4月23日
- 15) Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, Nishimoto N. Efficacy and Safety of Tocilizumab in patients with refractory Takayasu Arteritis: Results from randomized, double-blind placebo-controlled trial in Japan. American College of Rheumatology (ACR) 2016, Washington D.C., 2016年11月15日
- 16) Tamura N, Maejima Y, Isobe M: The Gln139Arg single nucleotide polymorphism of Takayasu arteritis by promoting

- NLRP3-inflammasome formation. 33th Int Soc Heart Res[YIA 審査講演], Tokyo, 2016年12月16日
- 17) Tamura N, Maejima Y, Isobe M: The Single nucleotide polymorphism of MLX gene plays a critical role in the pathogenesis of Takayasu Arteritis by enhancing NLRP3-inflammasome formation. 第81回日本循環器学会学術集会, 金沢, 2017年3月17日-19日
- 18) Sugihara T, Yoshifuji H, Uchida HA, Nakaoka Y, Hasegawa H, Watanabe Y, Amiya E, Konishi M, Isobe M, Arimura Y and the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Characteristics of patients with giant cell arteritis and Takayasu arteritis in a nationwide, retrospective cohort study in Japan. 第18回国際血管炎・ANCA学会2017. 東京, 2017年3月26日
- 19) Uchida HA, Nakaoka Y, Sugihara T, Yoshifuji H, Hasegawa H, Watanabe Y, Amiya E, Konishi M, Isobe M, Arimura Y and the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Recent clinical feature of the patients with Takayasu arteritis in a nationwide, retrospective cohort study in Japan. 第18回国際血管炎・ANCA学会2017, 東京. 2017年3月26日
- 20) 小林一博, 齊郷智恵美, 久松憲治, 鬼頭勇輔, 酒々井夏子, 宮崎龍彦. 側頭動脈炎病変における、galectin-3発現の病理学的・臨床病理学的解析. 第21回日本血管病理研究会, 2016.10.22, 吉祥寺, 脈管学に掲載予定
- 21) 宮崎龍彦. 血管炎実験動物モデル Overview 自然発症系. 2016.10.22, 吉祥寺, 脈管学に掲載予定
- 22) 宮崎 龍彦, 小林 一博, 酒々井 夏子, 齊郷 智恵美, 能勢 真人. 遺伝子組換えから病態へのアプローチ 自己免疫病モデル組換え近交系マウスを用いた疾患感受性因子の解析. 第105回日本病理学会総会, 2016.5.12-14, 仙台日本病理学会会誌. 2016;105(1):265.
- 23) 宮崎 龍彦, 小林 一博, 酒々井 夏子, 齊郷 智恵美. 血管炎の組織学的診断マーカーの探索. 第105回日本病理学会総会, 2016.5.12-14, 仙台日本病理学会会誌. 2016;105(1):251.
- 24) 小林 一博, 齊郷 智恵美, 久松 憲治, 鬼頭 勇輔, 酒々井 夏子, 宮崎 龍彦. 側頭動脈炎4例の免疫組織学的、形態学的比較検討. 第105回日本病理学会総会, 2016.5.12-14, 仙台日本病理学会会誌. 2016;105(1):343.
- 25) 宇月美和, 松村 翼, 三浦康宏, 黒瀬 顕, 菅野祐幸, 澤井高志: バーチャルスライドを利用した国際的な病理コンサルテーションシステムの開発. 第105回日本病理学会総会, 2016.5.12-14, 仙台
- 26) 小林実喜子, 小川英作, 奥山隆平, 菅野祐幸: 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. 第105回日本病理学会総会, 2016.5.12-14, 仙台
- 27) ジュナイディ, 立石文子, 一萬田正二郎, 菅野祐幸: EBNA1を含むエピゾーマルベクターを用いたEBウイルス潜伏感染遺伝子発現T細胞株の樹立. 第105回日本病理学会総会, 2016.5.12-14, 仙台
- 28) 下条久志, 山口晃典, 牧野睦月, 江原孝史, 菅野祐幸: VEGFに対する分子標的薬使用に関連した腎糸球体病変について. 第105回日本病理学会総会, 2016.5.12-14, 仙台
- 29) 一萬田正二郎, 小林実喜子, 上野賢一, 矢崎正英, 菅野祐幸: AHアミロイドーシスの1剖検例. 第105回日本病理学会総会, 2016.5.12-14, 仙台
- 30) Kawakami T, Okano T, Takeuchi S, Soma Y, Suzuki K, Tsukita S, Ishizu A, Suzuki K. Relationship of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies and anti-moesin antibodies in patients with polyarteritis nodosa. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 31) Nishioka Y, Yamaguchi M, Kawakami A, Munehiro M, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Rat type II NKT cell clone pathogenic for small vessel vasculitis recognizes sterol carrier protein 2. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 32) Ogawa Y, Joh K, Muso E, Kondo N, Takagi Y, Ishizu A. Pathological analysis on the role of small vessel vasculitis and tubule-interstitial lesions in ANCA-associated nephritis. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 33) Kawakami T, Okano T, Takeuchi S, Soma Y, Ito F, Ishizu A, Arimura Y, Suzuki K. Moesin mRNA level in formalin-fixed paraffin-embedded skin biopsy specimen of patients with polyarteritis nodosa on real time RT-PCR. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 34) Ogawa Y, Kondo N, Takagi Y, Ishizu A. Pathological analysis of anti-GBM glomerulonephritis. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 35) Iwasaki S, Tsuji T, Ishii Y, Yanai M, Akimoto M, Kataoka H, Ishizu A, Fukazawa Y. An autopsy case of Sjögren syndrome presented renal and CNS involvement of suspected cryoglobulinemic vasculitis. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 36) Yamada M, Kawakami T, Takashima K, Nishioka Y, Nishibata Y, Masuda S, Yoshida S, Tomaru U, Ishizu A. Establishment of anti-rat phosphatidylserine/prothrombin monoclonal antibodies and a thrombotic rat model induced by intravenous injection of the antibody. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.

- 37) Kusunoki Y, Nakazawa D, Shida H, Hattanda F, Miyoshi A, Masuda S, Nishio S, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. The effect of peptidylarginine deiminase inhibitor on NET formation and MPO-ANCA production in mouse model. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 38) Sada KE, Harigai M, Usui J, Tsuboi N, Dobashi H, Ishizu A, Sugiyama H, Yamagata K, Homma S, Okada Y, Arimura Y. Usefulness of concomitant cyclophosphamide for treatment of generalized or severe patients with microscopic polyangiitis or granulomatosis with polyangiitis in Japan. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 39) 志田玄貴, 中沢大悟, 八反田文彦, 楠 由宏, 益田紗季子, 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は好酸球性多発血管炎性肉芽腫症において好中球細胞外トラップの形成を促進し, 疾患活動性に関与する. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 2016.
- 40) 楠 由宏, 中沢大悟, 志田玄貴, 八反田文彦, 益田紗季子, 外丸詩野, 西尾妙織, 渥美達也, 石津明洋. Peptidylarginine deiminase 4 阻害薬は好中球細胞外トラップの形成阻害を介して MPO-ANCA 産生を抑制する. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 2016.
- 41) 川上民裕, 石津明洋. 皮膚動脈炎から結節性多発動脈炎への移行と血中抗モエシン抗体の関連. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 2016.
- 42) 佐田憲映, 針谷正祥, 臼井丈一, 山縣邦弘, 本間 栄, 土橋浩章, 石津明洋, 杉山 斉, 岡田保典, 有村義宏, 榎野博史. 前向きコホート研究 RemIT-JAV-RPGN における抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の寛解に関する検討. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 2016.
- 43) 石津明洋. ANCA 関連血管炎の臨床病理学的特徴と好中球細胞外トラップ NETs. 第 105 回日本病理学会総会シンポジウム「血管炎の病理学」, 仙台, 2016.
- 44) 西岡佑介, 山口まどか, 川上 愛, 宗廣真矢, 山田真衣, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. 自己血管内皮細胞反応性小型血管炎惹起性 type II NKT 細胞が認識する分子の同定. 第 105 回日本病理学会総会, 仙台, 2016.
- 45) 小川弥生, 高木芳武, 石津明洋, 近藤信夫. 抗糸球体基底膜抗体腎炎の病理組織学的検討. 第 105 回日本病理学会総会, 仙台, 2016.
- 46) 石津明洋. 血管炎新分類 (CHCC2012) と皮膚血管炎の位置づけ—病理医の視線で. 第 115 回日本皮膚科学会総会教育講演「血管炎の新分類と皮膚血管炎の位置づけ」, 京都, 2016.
- 47) 石津明洋. 皮膚科領域でみる血管炎の病理組織像からのアプローチ. 第 46 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会シンポジウム「血管炎の診断と治療の未来像」, 東京, 2016.
- 48) 岡野達郎, 竹内そら, 相馬良直, 鈴木浩

- 也, 月田早智子, 石津明洋, 鈴木和男, 川上民裕. 皮膚動脈炎(皮膚型結節性多発動脈炎)難治症例における血中マーカーの検討. 第46回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 東京, 2016.
- 49) 石津明洋. ウェブ版血管炎病理アトラスの作成について. 第21回血管病理研究会, 東京, 2016.
- 50) 川上民裕, 山田真衣, 高島滉平, 西岡佑介, 西端友香, 益田紗季子, 吉田 繁, 外丸詩野, 石津明洋. 抗PSPT抗体は、正常ラットに血栓を発症させる. 第21回血管病理研究会シンポジウム「血管炎の実験動物モデル」, 東京, 2016.
- 51) 楠 由宏, 中沢大悟, 志田玄貴, 八反田文彦, 三次有奈, 益田紗季子, 西尾妙織, 外丸詩野, 渥美達也, 石津明洋. Peptidylarginine deiminase (PAD) 阻害薬は生体内における好中球細胞外トラップの形成ならびにMPO-ANCA産生を抑制する. 第22回MPO研究会, 京都, 2016.
- 52) 益田紗季子, 西端友香, 松尾淳司, 外丸詩野, 石津明洋. フローサイトメトリーによる定量的好中球細胞外トラップ測定法. 第22回MPO研究会, 京都, 2016.
- 53) 川上民裕, 岡野達郎, 竹内そら, 相馬良直, 伊藤吹夕, 石津明洋, 有村義宏, 鈴木和男. 結節性多発動脈炎の皮膚生検標本ではモエシン mRNA レベルが亢進. 第22回MPO研究会, 京都, 2016.
- 54) Nishioka Y, Yamaguchi M, Kawakami A, Sonoda T, Yamada M, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Type II NKT cells that recognize sterol carrier protein 2 are implicated in vascular inflammation in the rat model of systemic connective tissue diseases. 第45回日本免疫学会総会・学術集会, 沖縄, 2016.
- 55) Yamada M, Takashima K, Kawakami T, Nishioka Y, Nishibata Y, Masuda S, Yoshida S, Tomaru U, Ishizu A. Establishment of a rat model of thrombosis using the anti-phosphatidylserine/prothrombin monoclonal antibody. 第45回日本免疫学会総会・学術集会, 沖縄, 2016.
- 56) Kawakami T, et al. Correlation between anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies and anti-moesin antibodies in patients with polyarteritis nodosa The 4th Eastern Asia Dermatology Congress Japan Tokyo November 16, 2016
- 57) Kawakami T et al. Presence of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies and anti-moesin antibodies in patients with polyarteritis nodosa The 41st Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology Japan Sendai December 11, 2016
- 58) 川上民裕 皮膚科からみた血管炎診療ー皮膚から血管炎をみつける！ー 第26回日本リウマチ学会 北海道・東北支部学術集会 2016年11月26日 福島 コラッセふくしま
- 59) 川上民裕 血管炎の新分類(CHCC2012)と皮膚血管炎の位置づけ 第115回日本皮膚科学会総会 2016年6月5日 京都 京都国

際会館

60) 浅井純 小寺雅也 浅野善英 石井貴之 岩田洋平 川上民裕 藤本学 皮膚科医が行うべき膠原病・血管炎による皮膚潰瘍のケアについて学ぼう 第115回日本皮膚科学会総会 2016年6月5日 京都 京都国際会館

61) 川上民裕 ANCA関連血管炎の診療ガイドラインに関する横断的アンケート調査 合同シンポジウム 血管炎症候群の診療ガイドライン 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016年4月22日 横浜 パシフィコ横浜

62) 川上民裕 石津明洋 皮膚動脈炎から結節性多発動脈炎への移行と血中抗モエシン抗体との関連 ワークショップ 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016年4月23日 横浜 パシフィコ横浜

63) 志田玄貴 中沢大悟 八反田文彦 楠由宏 益田紗季子 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は好酸球性多発血管炎性肉芽腫において好中球細胞外トラップの形成を促進し、疾患活動性に与与する 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016年4月23日 横浜 パシフィコ横浜

64) 川上民裕 血栓症と血管炎 知っておきたい足の皮膚病 第13回日本フットケア学会 びわこセミナー in 京都 2016年10月9日 京都 京都テルサ

65) 川上民裕、山田真衣、高島滉平、西岡佑介、西端友香、益田紗季子、吉田繁、外丸詩野、石津明洋 抗ホスファチジルセリン・プ

ロトロンビン複合体抗体（抗PSPT抗体）は、正常ラットに血栓を発症させる 第21回日本血管病理研究会 2016年10月22日 東京 杏林大学

66) 川上民裕 新ガイドラインからみる血管炎の全体像・診療アルゴリズム 第46回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 2016年11月5日 東京 京王プラザホテル

67) 岡野達郎、竹内そら、川上民裕、相馬良直、鈴木浩也、月田早智子、石津明洋、鈴木和男 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46回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 2016年11月6日 東京 京王プラザホテル

68) 伊佐早健司 白石眞 川上民裕 長谷川泰弘 皮膚動脈炎(皮膚型結節性多発動脈炎)の神経障害に関する検討 第57回日本神経学会学術大会 2016年5月21日 神戸 神戸国際会議場

69) 山田真衣, 高島滉平, 西岡佑介, 西端友香, 益田紗季子, 吉田繁, 外丸詩野, 川上民裕, 石津明洋: 抗ホスファチジルセリン/プロトロンビン抗体による血栓症モデル動物の作製 2016年10月15日 第96回北海道医学大会病理分科会 札幌 北海道大学

70) 伊佐早健司, 白石眞, 川上民裕, 長谷川泰弘 皮膚動脈炎による血管炎性神経炎の2例 第34回日本神経治療学会総会 2016年11月5日 鳥取 米子コンベンションセンター・米子文化センター

71) 川上民裕、岡野達郎、竹内そら、相馬良

- 直、伊藤吹夕、石津明洋、有村義宏、鈴木和男 結節性多発動脈炎の皮膚生検標本ではモエシンmRNAレベルが亢進 第22回MPO研究会 2016年12月2日 京都 京都大学楽友会館
- 72) 伊藤吹夕、小浦美奈子、鈴木章一、菅又龍一、河合晶子、岸フク子、亀岡洋祐、鈴木治、川上民裕、鈴木和男 MPO-ANCA関連血管炎モデルマウスの各臓器におけるモエシンの発現 第22回MPO研究会 2016年12月2日 京都 京都大学楽友会館
- 73) 猪原 登志子, 松田 秀一, 秋山 治彦. 特発性大腿骨頭壊死症に対する塩基性線維芽細胞増殖因子含有ゼラチン架橋体による骨頭圧潰前の早期低侵襲治療. 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 60回 Page650(2016.03)
- 74) 黒田 隆, 瀧上 伊織, 田中 健介, 宗和隆, 猪原 登志子, 山本 倫生, 後藤 公志, 田中 栄, 秋山 治彦, 松田 秀一. 特発性大腿骨頭壊死症の骨頭圧潰率. 日本整形外科学会雑誌(0021-5325)90巻3号 PageS917(2016.03)
- 75) 猪原 登志子, 黒田 隆, 浅田 隆太, 秋山 治彦. 特発性大腿骨頭壊死症に対するrhFGF-2 ハイドロゲルを用いた低侵襲再生医療. 日本内科学会雑誌 2016;105(Suppl):258 (2016.02)
- 76) 黒田 隆, 浅田 隆太, 猪原 登志子, 南角 学, 山本 倫生, 宗 和隆, 後藤 公志, 田畑 泰彦, 秋山 治彦, 松田 秀一 特発性大腿骨頭壊死症に対する再生医療 成長因子を用いたトランスレーショナルリサーチ. 日本整形外科学会雑誌(0021-5325)90巻2号 PageS126(2016.03)
- 77) Kawasaki A, Hasebe N, Hidaka M, Hirano F, 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, Tsuchiya N. Association of HLA-DPβ1 with ANCA-associated vasculitis in a Japanese population. The 13th International Congress of Human Genetics, April 3-7, 2016, Kyoto.
- 78) Oka S, Furukawa H, Shimada K, Hashimoto A, Komiya A, Tsuchiya N, Tohma S. Plasma miRNA expression profiles in rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. The 13th International Congress of Human Genetics, April 3-7, 2016, Kyoto.
- 79) 川崎 綾、八谷有紀、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、河野肇、高崎芳成、橋本博史、住田孝之、當間重人、土屋尚之. 日本人全身性エリテマトーデスとHLA-G多型の関連. 第60回日本リウマチ学会、2016年4月21日-23日、横浜。
- 80) 岡笑美、古川宏、島田浩太、橋本篤、小宮明子、土屋尚之、當間重人。関節リウマチに合併する間質性肺病変と血漿中miRNA発

- 現. 第 60 回日本リウマチ学会、2016 年 4 月 21 日-23 日、横浜。
- 81) 古川宏、岡笑美、川崎綾、島田浩太、杉井章二、松下貴史、橋本篤、小宮明子、小林幸司、長田侑、井畑淳、永井立夫、瀬戸口京吾、岡本明子、岡本享、千葉実行、末松栄一、河野肇、片山雅夫、廣畑俊成、右田清志、長谷川稔、藤本学、佐藤伸一、竹原和彦、長岡章平、當間重人、土屋尚之. 抗セントロメア抗体陽性強皮症と HLA-DQB1 との関連. 第 60 回日本リウマチ学会、2016 年 4 月 21 日-23 日、横浜。
- 82) 土屋尚之. ヒトゲノム解析による疾患研究と医療への応用～膠原病・自己炎症性疾患を例として～. 2016 年神奈川鉄門会講演会、2016 年 6 月 12 日、横浜。
- 83) 樋口貴士、岡笑美、古川宏、小森敦正、八橋弘、中村稔、川崎綾、土屋尚之、右田清志. 日本人における自己免疫性肝炎発症に関わる遺伝要因. 第 44 回日本臨床免疫学会、2016 年 9 月 9 日、東京。
- 84) 横山望、川崎綾、八谷有紀、平野史生、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、土屋尚之. 日本人集団における ANCA 関連血管炎と *HLA-G 3'* 非翻訳領域多型の関連. 第 44 回日本臨床免疫学会、2016 年 9 月 9 日、東京。
- 85) 岩橋優花、川崎綾、平野史生、岡笑美、古川宏、佐田憲映、小林茂人、山田秀裕、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、土屋尚之. ANCA 関連血管炎と *TNFSF4* 多型の関連. 第 44 回日本臨床免疫学会、2016 年 9 月 9 日、東京。
- 86) 與那覇しおり、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、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. 全身性強皮症と *FCGR2B* 多型の関連. 第 44 回日本臨床免疫学会、2016 年 9 月 9 日、東京。
- 87) 吉村美郁、樋口貴士、岡笑美、川崎綾、蕨栄治、水野聖哉、小野栄夫、高橋智、當間重人、土屋尚之、古川宏. *HLA-A*31:01* 遺伝子導入マウスを用いたメトトレキサート誘導性間質性肺炎モデルの作成と評価. 第 44 回日本臨床免疫学会、2016 年 9 月 9 日、東京。
- 88) 土屋尚之. ANCA 関連血管炎の遺伝因子. 西関東血管炎フォーラム、2016 年 10 月 1 日、東京。(招待講演)
- 89) 吉村美郁、樋口貴士、岡笑美、川崎綾、蕨栄治、水野聖哉、小野栄夫、高橋智、當間重人、土屋尚之、古川宏. マウスモデルにおける高脂肪食によるメトトレキサート毒性の増強. 第 3 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス 2016 年 10 月 14 日、東京。
- 90) Kawasaki A, Tsukui D, Kondo Y, Kimura Y, Asako K, Furukawa H, Kono H, Sumida T, Tsuchiya N. Interferon signature genes are differentially expressed between microscopic polyangiitis and systemic lupus erythematosus peripheral blood transcriptomes. 2016 American College of

Rheumatology Annual Scientific Meeting,
Nov 14, 2016, Washington DC, USA.

91) 岩切太幹志, 佐藤祐二, 藤元昭一: 半月
体形成性腎炎における ANCA 陽性例と陰性例
の臨床病理所見の比較. ワークショップ「腎
病理を日常診療に生かす」. 第 46 回日本腎
臓学会西部学術大会 (宮崎) 2016 年 10 月

92) 藤元昭一: 血管炎治療におけるアフェ
レシス療法の意義～ANCA 関連血管炎を中心
に～. シンポジウム「膠原病・リウマチ性疾
患－アフェレシスを生かした治療アルゴリ
ズム－」. 第 37 回日本アフェレシス学会
学術大会 (横浜) 2016 年 11 月

93) 高崎芳成: 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. 平成 28 年 4 月 21-23 日、パ
シフィコ横浜

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

Ⅲ. 分担研究報告

【大型血管炎臨床分科会】

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
	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
	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
研究協力者	井上 芳徳	東京医科歯科大学総合外科学 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
	小菅 寿徳	東京医科歯科大学大学院 循環制御内科学 助教
	前嶋 康浩	東京医科歯科大学医学部附属病院循環器内科 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、巨細胞性動脈炎（GCA）、バージャー病は、大型血管炎に属し、大型の動脈に炎症性、狭窄性、または拡張性の病変をきたす希少疾患である（本邦の平成27年度受給者証保持者：高安動脈炎 6119人、GCA 199人、バージャー病 6401人）。高安動脈炎とGCAにおいてステロイドは標準治療薬であるが、2疾患は再燃しやすいのが特徴である。進行すると失明、脳梗塞、大動脈瘤などをきたし重大である。そこで、高安動脈炎とGCAの治療プロトコル改良を目的とし、1) 前方視的および2) 後方視的研究を行い、ステロイド用法・寛解率・再燃率・転帰などの臨床情報を集積して解析した。3) さらにバージャー病も含めた3疾患について、診断および治療プロトコルの標準化を目的とし、2006-2007年度合同研究班（班長：尾崎承一）診療ガイドラインを9年ぶりに、2015-2016年度合同研究班（班長：磯部光章）として改訂する。

B. 研究方法

分科会メンバーを中心に、本研究班の臨床系施設が参加して、前方視的および後方視的に疫学調査を行った。

1) 前方視的研究では、2015～2019年に新たに高安動脈炎またはGCAと確定診断された症例について3年間の臨床情報と血清・血漿を収集する予定である（血清・血漿収集は

AMED 研究班「難治性血管炎診療のエビデンス構築のための単位的研究班」で遂行予定）。

2) 後方視的研究では、2007～2014年に高安動脈炎またはGCAと臨床的に診断された症例および同期間に再燃した症例について、発症後（or 再燃後）3年間の臨床情報を収集した。

3) 診療ガイドライン改訂のため、分担執筆者を選定し、3疾患の臨床エビデンスを集積し、執筆と修正を行った。

（倫理面への配慮）

疫学調査は、各施設の倫理委員会の承認を得て行った。前方視的研究では文書同意を得て、後方視的研究ではホームページで周知した上で調査を行った。

C. 研究結果

1) 前方視的研究では14施設から高安動脈炎 20例、GCA 23例の計 43例の登録を得た。2022年までさらなる症例集積と臨床情報の追跡を続ける予定である。

2) 後方視的研究では24施設から高安動脈炎 156例、GCA 137例の計 293例の登録を得た。表1に示す通り、高安動脈炎において、有意に若年発症であり（ $p < 0.001$ ）、女性の比率が高く（ $p = 0.001$ ）、大動脈炎に伴う症状が多く（ $p < 0.001$ ）、頭蓋領域の動脈炎に伴う症状が少なかった（ $p < 0.001$ ）。GCAの半数はリウマチ性多発筋痛症を合併したの

に対し、高安動脈炎ではほとんど認めなかった ($p < 0.001$)。画像検査における大型動脈の異常所見は、高安動脈炎では100%に認められたのに対し、GCAでは60%に認められ、有意に低頻度だった ($p < 0.001$)。しかしGCAにおいて大動脈炎に伴う症状が21.3%に見られたのと比較すると、GCAにおける「無症候性ながら画像検査での大型動脈病変」は少ないこと(約40%)が認識された。結論的には、高安動脈炎とGCAの臨床像比較により発症年齢・性差・病変分布の違いを認めた。

表1. 後方視的研究における2疾患初発例の臨床像比較

	GCA (N=87)	TAK (N=71)	p
年齢、歳	74.4±7.9	35.8±17.5	<0.001
女性、%	67.8	87.3	0.001
発症年齢40歳未満、%	0	73.2	<0.001
TAKのACR分類基準、%	3.3	53.5	<0.001
GCAのACR分類基準、%	76.4	2.8	<0.001
大動脈炎に伴う臨床症状、%	21.3	64.8	<0.001
頰蓋領域の動脈炎に伴う臨床症状、%	80.9	17.7	<0.001
画像上の大動脈あるいは大動脈分枝病変、%			
(GCA N=65, TAK N=71)	60.0	100	<0.001
PMR、%	48.3	1.1	<0.001
CRP, mg/dl	7.3 (3.7-11.3)	5.0 (1.7-9.1)	0.005

TAK：高安動脈炎、ACR：アメリカリウマチ学会、PMR：リウマチ性多発筋痛症

3) 大型血管炎の診療ガイドライン改訂について、原稿を回収し、内容を修正し、2016年10月1日に編集委員(分科会メンバー)による会議を行った。編集委員会では、内容の修正、各治療薬のエビデンスレベルと推奨度の調整、診療フローチャートと診断基準改訂の検討を行った。2017年6月の完成を目指して修正と校正を進める予定である。

D. 研究発表

1. 論文発表:

1. 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*. 31(6):1016-9, 2016
2. Amiya E, Morita H, Hatano M, Nitta D, Hosoya Y, Maki H, Motozawa Y, Sato N, Ishiura H, Numakura S, Shintani Y, Kinugawa K, Takeda N, Shimizu J, Tsuji S, Komuro I. Fukutin gene mutations that cause left ventricular noncompaction. *Int J Cardiol*. 222:727-9, 2016
3. Ohigashi H, Tamura N, Harigai M, Maejima Y, Ashikaga T, Isobe M: Effects of Immunosuppressive and Biological Agents on Refractory Takayasu Arteritis Patients Unresponsive to Glucocorticoid Treatment. *J Cardiol* 2016 Aug 23. In press
4. Tamura N, Maejima Y, Tezuka D, Takamura C, Yoshikawa

S, Ashikaga T, Hirao K, Isobe M: Profiles of serum cytokine levels in Takayasu arteritis patients: Potential utility as biomarkers for monitoring disease activity. *J Cardiol* 2016 Aug 25. In press

2. 雑誌・書籍:

1. 磯部光章: 高安動脈炎の新しい診断法と治療法. 学会トピックス第63回日本心臓病学会学術集会. *Medical Asahi* 2016年1月号27-29, 2016
2. 吉藤 元: 慢性炎症の病態: 高安動脈炎. 別冊 *BIO Clinica*. 5(3): 70-5, 2016
3. 長谷川均: 巨細胞性動脈炎の治療のupdate. *Geriatric Medicine* 54(9): 899-903, 2016
4. 中岡良和. 大型血管炎に対する薬物療法. *医学のあゆみ*. 259(14), 1336-1342, 2016
5. 中岡良和. IL-6抗体医薬による大型血管炎の治療. *循環器内科*. 80(4), 296-303, 2016
6. 中岡良和. 大型血管炎に対する抗 Interleukin-6 受容体抗体療法. *最新医学*. 71(11月号増刊号). 2334-2343, 2016
7. 中岡良和. 高安動脈炎. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科 (増刊号・耳鼻咽喉科処方マニュアル)* 88(5), 187-189, 2016
8. 中岡良和. 高安動脈炎に対するIL-6阻害療法. *医学のあゆみ*. 257, 319-321, 2016
9. 磯部光章: 高安動脈炎. 今日の治療指針 2016, p471-472, 医学書院, 2016 山口 徹・北原 光夫編

E. 学会発表

1. 磯部光章: 日本が誇る循環器研究「高安病(大動脈炎症候群)」, 第80回日本循環器学会学術集会[会長特別企画], 仙台, 2016年3月18日-20日
2. Tamura N, Maejima Y, Isobe M: Single nucleotide polymorphism of MLX gene is associated with the pathogenesis of Takayasu Arteritis by enhancing inflammasome formation. 第80回日本循環器学会学術集会, 仙台, 2016年3月18日-20日
3. 中岡良和. 大型血管炎の診療ガイドライン, 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 2016年4月22日
4. 殿岡久美子, 鈴木豪, 伊東宏, 内田麻理奈, 清川智史, 藤本久絵, 浅利佐紗, 石森加奈, 高桑由希子, 水島万智子, 花岡洋成, 山崎直興, 大岡正道, 永渕裕子, 岡崎貴裕, 山田秀裕, 尾崎承一: 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の動脈病変分布に関する比較検討 当院における大型血管炎27例の臨床的特徴, 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 2016年4月23日
5. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, Nishimoto N. Efficacy and Safety of Tocilizumab

in patients with refractory Takayasu Arteritis:
Results from randomized, double-blind
placebo-controlled trial in Japan. American College
of Rheumatology (ACR) 2016, Washington D. C., 2016
年11月15日

6. Tamura N, Maejima Y, Isobe M: The Gln139Arg single nucleotide polymorphism of Takayasu arteritis by promoting NLRP3-inflammasome formation. 33th Int Soc Heart Res[YIA 審査講演], Tokyo, 2016年12月16日
7. Tamura N, Maejima Y, Isobe M: The Single nucleotide polymorphism of MLX gene plays a critical role in the pathogenesis of Takayasu Arteritis by enhancing NLRP3-inflammasome formation. 第81回日本循環器学会学術集会, 金沢, 2017年3月17日-19日
8. Sugihara T, Yoshifuji H, Uchida HA, Nakaoka Y, Hasegawa H, Watanabe Y, Amiya E, Konishi M, Isobe M, Arimura Y and the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Characteristics of patients with giant cell arteritis and Takayasu arteritis in a nationwide, retrospective cohort study in Japan. 第18回国際血管炎・ANCA学会2017. 東京, 2017年3月26日
9. Uchida HA, Nakaoka Y, Sugihara T, Yoshifuji H, Hasegawa H, Watanabe Y, Amiya E, Konishi M, Isobe M, Arimura Y and the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Recent clinical feature of the patients with Takayasu arteritis in a nationwide, retrospective cohort study in Japan. 第18回国際血管炎・ANCA学会2017, 東京. 2017年3月26日

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

【中小型血管炎分科会】

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）

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
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 腎臓内科学

研究協力者

板橋美津世 東京都健康長寿医療センター 腎臓内科・血液透析科
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先進予防医学講座 リウマチ・膠原病
内科学
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研究科神経内科学
岸部 幹 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
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 産業医科大学医学部第1内科学講座
谷口 正実 国立病院機構群馬県病院臨床研究センター アレルギー科・呼吸器内科
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
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 膠原病・リウマチ内科
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 環境生態医学・公衆衛生学
坂東 政司	自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門
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
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
武曾 恵理	田府興風会医学研究所附属北野病院腎泌尿器科センター腎臓内科
川上 民裕	聖マリアンナ医科大学 皮膚科

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「Part 1. 診療ガイドライン」として作成した。さらに、AAVの全体を対象とする総論形式の「Part 2. ANCA関連血管炎の基礎と臨床」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、「ANCA関連血管炎診療ガイドライン2017」として発刊した。

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、「Part 1. 診療ガイドライン」と「Part 2. ANCA関連血管炎の基礎と臨床」の2つのパートから構成される。

1) 「Part 1. 診療ガイドライン」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) 「Part 2. ANCA関連血管炎の基礎と臨床」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。

C. 結果

1) 「Part 1. 診療ガイドライン」の作成

クリニカルクエスション (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年に2回のパネル会議を開催し、推奨文案を作成し、パブリックコメントおよび外部評価委員の評価を踏まえて修正し、推奨文を決定した。

2) 「Part 2. ANCA関連血管炎の基礎と臨床」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者が各項目を執筆した。

3) 編集および発刊

各執筆者から提出された原稿内容を、事務局および出版社の担当者が確認し、全体的な記載内容の整合性、重複部分の調整、用語の統一などを行った。

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。

E. 健康危険情報

特記事項なし

F. 研究発表

論文発表

1. ANCA関連血管炎診療ガイドライン2017. 有村義宏、本間 栄、丸山彰一編. 診断と治療社、東京.

2. Ohigashi H, Tamura N, Ebana Y, Harigai M, et al. Effects of immunosuppressive and biological agents on refractory Takayasu arteritis patients unresponsive to glucocorticoid treatment. *J Cardiol.* 2016 Aug 23. pii: S0914-5087(16)30156-3. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.07.009. [Epub ahead of print]

3. Watanabe-Imai K, Harigai M, Sada KE, et al. Clinical characteristics of and risk factors for serious infection in Japanese patients within six months of remission induction therapy for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis registered in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Mod Rheumatol.* 2016 Aug 19: 1-26. [Epub ahead of print]

4. Kawasaki A, Hasebe N, Hidaka M, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N, et al. Protective Role of HLA-DRB1*13:02 against Microscopic Polyangiitis and MPO-ANCA-Positive Vasculitides in a Japanese Population: A Case-Control Study. *P*

LoS One. 2016 May 11;11(5):e0154393.

5. Sada KE, Harigai M, Amano K, et al. Comparison of severity classification in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Mod Rheumatol.* 2016 Mar 11:1-8. [Epub ahead of print]

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

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内腫瘍診断科 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内腫瘍診断科 臨床教授
研究協力者	池田栄二	山口大学大学院医学系研究科病理形態学分野 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
	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)
	平橋享一	慶應義塾大学医学部血液浄化・透析センター 講師
	武曾恵理	京都大学医学部附属病院内腫瘍診断科 診療従事医師
	吉田雅台	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. 血管炎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、クリニカルクエスチョン (CQ) を策定し、システマティックレビュー (SR) を行った。そして、その結果を『ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン』改訂に反映させた。
2. 血管炎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し、試行した。
3. ウェブ版血管炎病理アトラスを作成し、研究班ホームページに公開した。

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 を策定し、SR を行った。
2. 血管炎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し、施行した。
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、ウェブ版とした。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した。

C. 研究結果

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、Berdn 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、Berdn 分類の mixed type の診断には真重を要する。

<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。

2. 平成28年2月1日～6月30日を第一期、7月1日～12月31日を第二期として、システムの運用を試行した。第一期中に2件、第二期中に7件のコンサルテーションを試行し、運用の予行を行った。
 3. ウェブ版血管炎病理アトラスを作成し、研究班ホームページに公開した。
- D. 考察 (今後の計画)
1. 検査結果を反映させた『ANCA関連血管炎の診療ガイドライン』改訂版の編纂中。
 2. 年度内に研究班ホームページに書式等をアップし、一般運用を開始する。
 3. 継続的に改善、改訂を行う。

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。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究年度終了報告書

ANCA 関連血管炎における抗ラクトフェリン抗体とその病原性に関する研究
研究分担者 石津 明洋 北海道大学大学院保健科学研究院 教授

研究要旨

ラクトフェリン (Lf) は ANCA 対応抗原のひとつであるが、ANCA 関連血管炎 (AAV) における抗 Lf 抗体 (aLf) の陽性率や病原性については不明である。最近、Lf が好中球細胞外トラップ (NETs) の形成に対して内因性の抑制因子として作用することが報告された。本研究では、AAV における aLf の陽性率と NETs 形成に及ぼす影響を解析し、その病原性を明らかにすることを目的とした。AAV 患者の血清 65 例 (MPA, 41 例; GPA, 5 例; EGPA, 19 例) について、aLf を測定し、aLf 陽性群と aLf 陰性群の臨床像について比較検討した。また、健常者の好中球を用い、少量の phorbol myristate acetate (PMA) とともに aLf を加え、NETs の形成を観察、比較検討した。aLf 陽性は 4/65 例 (6.2%) で、全例が EGPA (4/19 例, 21.1%) であった。EGPA において aLf 陽性群では陰性群に比べて腎病変を有する割合、CRP、BVAS が有意に高かった。また、EGPA 群では aLf 力価と CRP 及び BVAS に正の相関を認めた。NETs 形成に関し、aLf 単独、および 10 nM の PMA 単独の刺激では NETs の誘導は乏しかったが、10 nM の PMA と同時に aLf を添加した場合、NETs 形成が促進された。aLf 陽性の EGPA 患者血清から抽出した IgG は、NETs 形成を同様に促進する作用があり、この促進作用は aLf の吸収処理により除去された。以上より、aLf は NETs の形成を促進させ、EGPA の活動性に関与している可能性が考えられる。

A. 研究目的

ラクトフェリン (Lf) は ANCA 対応抗原のひとつであるが、ANCA 関連血管炎 (AAV) における抗 Lf 抗体 (aLf) の陽性率や病原性については不明である。最近、Lf が好中球細胞外トラップ (NETs) の形成に対して、内因性の抑制因子として作用することが報告された。AAV における aLf の陽性率と NETs 形成に及ぼす影響を解析し、その病原性を明らかにする。

B. 研究方法

AAV 患者の血清 65 例 (MPA, 41 例; GPA, 5 例; EGPA, 19 例) について、aLf を ELISA で測定し、aLf 陽性群と aLf 陰性群の臨床像について比較検討した。

健常者の好中球を用い、少量の phorbol myristate acetate (PMA) とともに aLf を加え、NETs の形成を観察、比較検討した。

(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、北海道大学大学院保健科学研究院倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

aLf 陽性は 4/65 例 (6.2%) で、全例が EGPA (4/19 例, 21.1%) であった。EGPA において aLf 陽性群では陰性群に比べて腎病変を有する割合、CRP、BVAS が有意に高かった。ま

た、EGPA 群では aLf 力価と CRP 及び BVAS に正の相関を認めた。

NETs 形成に関し、aLf 単独、および 10 nM の PMA 単独の刺激では NETs の誘導は乏しかったが、10 nM の PMA と同時に aLf を添加した場合、NETs 形成が促進された。aLf 陽性の EGPA 患者血清から抽出した IgG は、NETs 形成を同様に促進する作用があり、この促進作用は aLf の吸収処理により除去された。

D. 考察

aLf は、NETs の形成を促進させ、EGPA の活動性に関与している可能性が考えられる。

E. 結論

EGPA の 21.1% が aLf 陽性であった。MPA と GPA では aLf 陽性患者はなかった。aLf は、NETs の形成を促進させ、EGPA の活動性に関与している可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 67: 19-28, 2016.
- 2) 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 26(3): 470-471, 2016.

- 3) Miyoshi A, Yamada M, Shida H, Nakazawa D, Kusunoki Y, Nakamura A, Miyoshi H, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. Circulating neutrophil extracellular trap levels in well-controlled type 2 diabetes and pathway involved in their formation induced by high-dose glucose. *Pathobiology* 83(5): 243-251, 2016.
- 4) Masuda S, Nakazawa D, Shida H, Miyoshi A, Kusunoki Y, Tomaru U, Ishizu A. NETosis markers: Quest for specific, objective, and quantitative markers. *Clin Chim Acta* 459: 89-93, 2016.
- 5) Kusunoki Y, Nakazawa D, Shida H, Hattanda F, Miyoshi A, Masuda S, Nishio S, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. Peptidylarginine deiminase inhibitor suppresses neutrophil extracellular trap formation and MPO-ANCA production. *Front Immunol* 7: 227, 2016.
- 6) Matsuda Y, Hamayasu H, Seki A, Nonaka K, Wang T, Matsumoto T, Hamano Y, Sumikura H, Kumasaka T, Murayama S, Ishizu A, Shimizu A, Sugihara T, Arai T. Presence of citrullinated histone H3-positive neutrophils in microscopic polyangiitis from the early phase: An autopsy proven case. *Pathol Int* 66(8): 466-471, 2016.
- 7) Sada KE, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Takasaki Y, Banno S, Sugihara T, Kobayashi M, Usui J, Yamagata K, Homma S, Dobasi H, Tsuboi N, Ishizu A, Sugiyama H, Okada Y, Arimura Y, Matsuo S, Makino H, for Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Comparison of severity classification in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Mod Rheumatol* 26(5): 730-737, 2016.
- 8) Saito K, Abe A, Kamishima T, Ishikawa H, Wakaki K, Ishizu A. Relationship between power doppler grade and the pathological blood vessel features in clinically advanced rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 36(12): 1689-1690, 2016.
- 9) Shida H, Nakazawa D, Tateyama Y, Miyoshi A, Kusunoki Y, Hattanda F, Masuda S, Tomaru U, Kawakami T, Atsumi T, Ishizu A. The presence of anti-lactoferrin antibodies in a subgroup of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis patients and their possible contribution to enhancement of neutrophil extracellular trap formation. *Front Immunol* 7: 636, 2016.
- 10) Nishioka Y, Yamaguchi M, Kawakami A, Munehiro M, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Type II natural killer T cells that recognize sterol carrier protein 2 are implicated in vascular inflammation in the rat model of systemic connective tissue diseases. *Am J Pathol* 187(1): 176-186, 2017.
- 11) Okano T, Takeuchi S, Soma Y, Suzuki K, Tsukita S, Ishizu A, Suzuki K, Kawakami T. Presence of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies and anti-moesin antibodies in patients with polyarteritis nodosa. *J Dermatol* 44(1): 18-22, 2017.
- 12) Yamada M, Kawakami T, Takashima K, Nishioka Y, Nishibata Y, Masuda S, Yoshida S, Tomaru U, Ishizu A. Establishment of a rat model of thrombosis induced by intravenous injection of anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibody. *Rheumatology* (in press)
- 13) 石津明洋. [医学用語解説] 好中球細胞外トラップ (NETs) . 炎症と免疫 24(2): 163-165, 2016.
- 14) 石津明洋. 特集 2: NETs の臨床における意義 NETs と血管炎. 日本血栓止血学会誌 27(1): 42-48, 2016.
- 15) 石津明洋. AYUMI 「自己抗体産生機序の新展開」抗好中球細胞質抗体と好中球細胞外トラップ. 医学のあゆみ 256(12): 1209-1213, 2016.
- 16) 益田紗季子, 石津明洋. 特集/ANCA 関連血管炎—最近の話題— 好中球細胞外トラップ. アレルギーの臨床 36(5): 419-423, 2016.
- 17) 石津明洋, 外丸詩野, 堀田哲也. 顕微鏡的多発血管炎の再燃に対するリツキシマブ投与後に, 呼吸不全で死亡した女性. 臨床病理検討会の進め方・活かし方 CPC の作法 pp17-24, 2016, 中山書店.

- 18) 石津明洋. ANCA 関連血管炎の病態メカニズム. 日本臨床免疫学会会誌 39(6): 491-496, 2016.
- 19) 石津明洋. ノロウイルス胃腸炎を契機に発症した上腸間膜静脈血栓症. Modern Physician 37(1): 96, 2017.
2. 学会発表
- 1) Kawakami T, Okano T, Takeuchi S, Soma Y, Suzuki K, Tsukita S, Ishizu A, Suzuki K. Relationship of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies and anti-moesin antibodies in patients with polyarteritis nodosa. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 2) Nishioka Y, Yamaguchi M, Kawakami A, Munehiro M, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Rat type II NKT cell clone pathogenic for small vessel vasculitis recognizes sterol carrier protein 2. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 3) Ogawa Y, Joh K, Muso E, Kondo N, Takagi Y, Ishizu A. Pathological analysis on the role of small vessel vasculitis and tubule-interstitial lesions in ANCA-associated nephritis. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 4) Kawakami T, Okano T, Takeuchi S, Soma Y, Ito F, Ishizu A, Arimura Y, Suzuki K. Moesin mRNA level in formalin-fixed paraffin-embedded skin biopsy specimen of patients with polyarteritis nodosa on real time RT-PCR. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 5) Ogawa Y, Kondo N, Takagi Y, Ishizu A. Pathological analysis of anti-GBM glomerulonephritis. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 6) Iwasaki S, Tsuji T, Ishii Y, Yanai M, Akimoto M, Kataoka H, Ishizu A, Fukazawa Y. An autopsy case of Sjögren syndrome presented renal and CNS involvement of suspected cryoglobulinemic vasculitis. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 7) Yamada M, Kawakami T, Takashima K, Nishioka Y, Nishibata Y, Masuda S, Yoshida S, Tomaru U, Ishizu A. Establishment of anti-rat phosphatidylserine/prothrombin monoclonal antibodies and a thrombotic rat model induced by intravenous injection of the antibody. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 8) Kusunoki Y, Nakazawa D, Shida H, Hattanda F, Miyoshi A, Masuda S, Nishio S, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. The effect of peptidylarginine deiminase inhibitor on NET formation and MPO-ANCA production in mouse model. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 9) Sada KE, Harigai M, Usui J, Tsuboi N, Dobashi H, Ishizu A, Sugiyama H, Yamagata K, Homma S, Okada Y, Arimura Y. Usefulness of concomitant cyclophosphamide for treatment of generalized or severe patients with microscopic polyangiitis or granulomatosis with polyangiitis in Japan. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo, 2017.
- 10) 志田玄貴, 中沢大悟, 八反田文彦, 楠由宏, 益田紗季子, 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は好酸球生多発血管炎性肉芽腫症において好中球細胞外トラップの形成を促進し, 疾患活動性に関与する. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 2016.
- 11) 楠由宏, 中沢大悟, 志田玄貴, 八反田文彦, 益田紗季子, 外丸詩野, 西尾妙織, 渥美達也, 石津明洋. Peptidylarginine deiminase 4 阻害薬は好中球細胞外トラップの形成阻害を介してMPO-ANCA産生を抑制する. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 2016.
- 12) 川上民裕, 石津明洋. 皮膚動脈炎から結節性多発動脈炎への移行と血中抗モエシン抗体の関連. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 2016.
- 13) 佐田憲映, 針谷正祥, 臼井丈一, 山縣絆弘, 本間栄, 土橋浩章, 石津明洋, 杉山斉, 岡田保典, 有村義宏, 榎野博史. 前向きコホート研究 RemIT-JAV-RPGN における抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の寛解に関する検討. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, 2016.

- 14) 石津明洋. ANCA 関連血管炎の臨床病理学的特徴と好中球細胞外トラップ NETs. 第 105 回日本病理学会総会シンポジウム「血管炎の病理学」, 仙台, 2016.
- 15) 西岡佑介, 山口まどか, 川上 愛, 宗廣真矢, 山田真衣, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. 自己血管内皮細胞反応性小型血管炎惹起性 type II NKT 細胞が認識する分子の同定. 第 105 回日本病理学会総会, 仙台, 2016.
- 16) 小川弥生, 高木芳武, 石津明洋, 近藤言夫. 抗糸球体基底膜抗体腎炎の病理組織学的検討. 第 105 回日本病理学会総会, 仙台, 2016.
- 17) 石津明洋. 血管炎新分類 (CHCC2012) と皮膚血管炎の位置づけ—病理医の視線で. 第 115 回日本皮膚科学会総会教育講演「血管炎の新分類と皮膚血管炎の位置づけ」, 京都, 2016.
- 18) 石津明洋. 皮膚科領域でみる血管炎の病理組織像からのアプローチ. 第 46 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会シンポジウム「血管炎の診断と治療の未来像」, 東京, 2016.
- 19) 岡野達郎, 竹内そら, 相馬良直, 鈴木浩也, 月田早智子, 石津明洋, 鈴木和男, 川上民裕. 皮膚動脈炎 (皮膚型結節性多発動脈炎) 難治症例における血中マーカーの検討. 第 46 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 東京, 2016.
- 20) 石津明洋. ウェブ版血管炎病理アトラスの作成について. 第 21 回血管病理研究会, 東京, 2016.
- 21) 川上民裕, 山田真衣, 高島滉平, 西岡佑介, 西端友香, 益田紗季子, 吉田 繁, 外丸詩野, 石津明洋. 抗 PSPT 抗体は, 正常ラットに血栓を発症させる. 第 21 回血管病理研究会シンポジウム「血管炎の実験動物モデル」, 東京, 2016.
- 22) 楠 由宏, 中沢大悟, 志田玄貴, 八反田文彦, 三次有奈, 益田紗季子, 西尾妙織, 外丸詩野, 渥美達也, 石津明洋. Peptidylarginine deiminase (PAD) 阻害薬は生体内における好中球細胞外トラップの形成ならびに MPO-ANCA 産生を抑制する. 第 22 回 MPO 研究会, 京都, 2016.
- 23) 益田紗季子, 西端友香, 松尾淳司, 外丸詩野, 石津明洋. フローサイトメトリーによる定量的好中球細胞外トラップ測定法. 第 22 回 MPO 研究会, 京都, 2016.
- 24) 川上民裕, 岡野達郎, 竹内そら, 相馬良直, 伊藤吹夕, 石津明洋, 有村義宏, 鈴木和男. 結節性多発動脈炎の皮膚生検標本ではモエシン mRNA レベルが亢進. 第 22 回 MPO 研究会, 京都, 2016.
- 25) Nishioka Y, Yamaguchi M, Kawakami A, Sonoda T, Yamada M, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Type II NKT cells that recognize sterol carrier protein 2 are implicated in vascular inflammation in the rat model of systemic connective tissue diseases. 第 45 回日本免疫学会総会・学術集会, 沖縄, 2016.
- 26) Yamada M, Takashima K, Kawakami T, Nishioka Y, Nishibata Y, Masuda S, Yoshida S, Tomaru U, Ishizu A. Establishment of a rat model of thrombosis using the anti-phosphatidylserine/prothrombin monoclonal antibody. 第 45 回日本免疫学会総会・学術集会, 沖縄, 2016.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許登録
該当なし。

2. 実用新案登録
該当なし。

3. その他
該当なし。

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

皮膚筋性動脈炎内膜に浸潤する CD8 陽性 T 細胞の形質検討

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 ANCA 関連血管炎を除く皮膚筋性動脈炎の 24 症例について、昨年度までに、罹患血管内膜に浸潤するリンパ球は CD3⁺CD20⁻, CD8⁺CD4⁺ で、CD56 陽性細胞はごくわずかであることを明らかにした。CD8 には、T-cell receptor (TCR) を介し抗原依存性に活性化されるものと、TCR 刺激を介さず抗原非依存的に活性化されるものがあり、後者の CD8 は granzyme B (GrB) (+) / CD25 (-) / programmed death-1 (PD-1) (-) という形質を持つことが報告されている。今回、皮膚筋性動脈炎内膜において優位に浸潤している CD8 について、これらが TCR を介して抗原特異的に活性化した CD8 なのか、あるいは TCR 刺激を介さず抗原非特異的に活性化した CD8 なのかを免疫組織化学的に検討した。その結果、皮膚筋性動脈炎内膜では CD8 が多く浸潤しているが、これらの CD8 は TCR 刺激を介さず抗原非依存的に活性化した形質を有していることが明らかになった。

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、血管炎内膜に浸潤するリンパ球に注目し、そのサブセットを免疫組織化学的に検討してきた。

皮膚筋性動脈炎生検材料を用いた検討により、昨年度までに、罹患血管内膜に浸潤するリンパ球は CD3⁺CD20⁻, CD8⁺CD4⁺ で、CD56 陽性細胞はごくわずかであることを明らかにした。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。

一方、CD8 は獲得免疫を担うリンパ球として、T-cell receptor (TCR) を介し抗原依存性に活性化されるが、近年、CD8 の中には TCR 刺激を介さず抗原非依存的に活性化され、自然免疫を担っているものもあることが明らかとなってきた。この抗原非依存的に活性化された CD8 は granzyme B (GrB) (+) / CD25 (-) / programmed death-1 (PD-1) (-) という形質を持つことが報告されている。

今回、皮膚筋性動脈炎内膜において優位に浸潤している CD8 に注目し、これらが TCR を介して抗原特異的に活性化した CD8 なのか、あるいは TCR 刺激を介さず抗原非特異的に活性化した CD8 なのかを免疫組織化学的に検討した。

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)) の生検材料において、CD8, GrB, CD25, PD-1 の免疫組織化学を施行し、内膜に浸潤する陽性細胞の数をマニュアルでカウントした。なお、CD25 は活性化されたマクロファージなどにも陽性になることが知られているため、GrB/CD25 の二重染色も行って検討した。

(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

皮膚筋性動脈炎内膜に浸潤する炎症細胞において、CD8 陽性細胞や GrB 陽性細胞は確認できるものの、PD-1 陽性細胞はほとんど確認されなかった。また CD25 陽性細胞は確認できるものの、GrB と CD25 の二重染色から、GrB(+)/CD25(+) の細胞はごく少数しか見られなかった。

皮膚筋性動脈炎内膜では、CD8 が多く浸潤しているが、これらの CD8 は TCR 刺激を介さず抗原非依存的に活性化した形質を有していることが明らかになった。

D. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 46(9):1152-1161, 2016
- 2) Yamamoto Y, Offord CP, Kimura G, Kuribayashi S, Takeda H, Tsuchiya S, Shimojo H, Kanno H, Bozic I, Nowak M, Bajzer Z, Dingli D: Tumor and immune cell dynamics explain the PSA bounce after prostate cancer brachytherapy. Br. J. Cancer 115(2): 195-202, 2016
- 3) 菅野祐幸, 神應太朗, 樋口 誠: 好酸球增多症とMPO-ANCA陽性を示し急激な肝障害をきたした60歳代男性. 青笹克之, 菅野祐幸, 長沼 廣, 松原 修, 手島伸一, 中塚伸一, 岡 一雅, 谷本昭英編 臨床病理検討会の進め方・活かし方-CPC の作法- pp.127-134, 中山書店, 東京, 2016.

2. 学会発表

- 1) 宇月美和, 松村 翼, 三浦康宏, 黒瀬 顕, 菅野祐幸, 澤井高志: バーチャルスライドを利用した国際的な病理コンサルテーションシステムの開発. 第105回日本病理学会総会, 2016.5.12-14, 仙台
- 2) 小林実喜子, 小川英作, 奥山隆平, 菅野祐幸: 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. 第105回日本病理学会総会, 2016.5.12-14, 仙台
- 3) ジュナイディ, 立石文子, 一萬田正二郎, 菅野祐幸: EBNA1を含むエピソードマーカーを用いたEBウイルス潜伏感染遺伝子発現T細胞株の樹立. 第105回日本病理学会総会, 2016.5.12-14, 仙台
- 4) 下条久志, 山口晃典, 牧野睦月, 江原孝史, 菅野祐幸: VEGFに対する分子標的薬使用に関連した腎糸球体病変について. 第105回日本病理学会総会, 2016.5.12-14, 仙台
- 5) 一萬田正二郎, 小林実喜子, 上野賢一, 矢崎正英, 菅野祐幸: AHアミロイドーシスの1剖検例. 第105回日本病理学会総会, 2016.5.12-14, 仙台

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

E. 知的財産権の出願・登録状況

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

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 468 例における HLA-DRB1, DPB1 遺伝子のアレルタイピングを完了し、東アジア集団に高頻度に分布し、ヨーロッパ系集団には稀である DRB1*09:01 アレルが MPA, MPO-AAV 感受性に関連し、逆にヨーロッパ系集団において頻度が高く東アジア集団では頻度が低い DPB1*04:01 が PR3-AAV の感受性に関連傾向を有することから、これらのアレル頻度の集団差が発症率の違いの一因となっている可能性を見出し、『ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017』に反映させた。本年度は、上記アレルタイピングデータを利用し、日本人集団における AAV に特徴的な稀少サブセットにおける DRB1, DPB1 遺伝子を解析し、MPO-ANCA 陽性 GPA の疾患感受性と DRB1*08:02, MPO-ANCA 陽性分類不能型 AAV の疾患感受性と DRB1*15:01 との関連傾向を見出した。今後、サンプルサイズを増やした確認が必要である。

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) の疫学には集団差が存在し、北部ヨーロッパ集団では多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis [GPA])、proteinase 3 (PR3)-ANCA 陽性群 (PR3-AAV) が、日本を含む東アジア集団では顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis [MPA])、myeloperoxidase (MPO)-ANCA 陽性群(MPO-AAV)が大部分を占める(Fujimoto et al., Rheumatology 2011)。

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的要因の解明は、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ことが期待される。

昨年度までの本研究班において、われわれは日本人 AAV 468 例の HLA-DRB1, DPB1 を解析し、DRB1*09:01 アレルが MPA, MPO-AAV 感受性に関連し、DPB1*04:01 が PR3-AAV の感受性に関連傾向を有することを報告した(Kawasaki et al., PLoS ONE 2016)。DRB1*09:01 は東アジア集団に高頻度に分布し、ヨーロッパ系集団には稀である一方、DPB1*04:01 はヨーロッパ系集団において頻度が高

く東アジア集団では頻度が低いアレルであることから、HLA class II 遺伝子の集団差がこれらの病型の発症率の違いの一因となっている可能性が示唆された。これらの知見を『ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017』に記載した。

本年度は、昨年度までに得た HLA-DRB1, DPB1 のデータに基づき、日本人集団の AAV に特徴的である 2 つのサブセット、すなわち、(1) 日本人 GPA の約半数を占める MPO-ANCA 陽性 GPA、(2) 日本人 AAV の約 20% を占め、大部分が MPO-ANCA 陽性であり、間質性肺病変を高率に伴う分類不能型(unclassifiable) AAV(Sada et al., Arthritis Res Ther 2014)における HLA-DRB1, DPB1 を解析した。

B. 研究方法

「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)、国立病院機構目黒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。MPA、MPO-AAV、GPA、PR3-AAV の解析については、昨年度の研究班において報告している。

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、アリル保有率を対象として関連研究を施行した。多重比較の補正は、DRB1、DPB1 検出されたアリル数(それぞれ 21、9)に基づく Bonferroni 補正を行った。

(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 日文科科学省・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」国立病院機構群馬県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康対照群については、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、本研究は倫理面的問題がないと判断した。

C. 研究結果

1. MPO-ANCA 陽性 GPA

GPA のうち、MPO-ANCA 単独陽性群 GPA(MPO-GPA)は 35 例、PR3-ANCA 単独陽性群 (PR3-GPA)は 36 例であった。MPO-GPA では健康対照群(n=596)と比較して、DRB1*08:02 が有意に増加していた($P_{\text{uncorrected}}=0.001$ 、 $P_{\text{Bonferroni}}=0.021$ 、OR=5.05、95%信頼区間(CI): 2.13-12.0)。DRB1*09:01 には増加傾向が検出されたものの、有意差に到達しなかった($P_{\text{uncorrected}}=0.20$ 、OR=1.71、95% CI: 0.85- 3.45)。DPB1 には関連するアリルは見られなかった。

一方、PR3-ANCA 単独陽性 GPA(PR3-GPA)では、DRB1 に関連傾向は検出されず、DPB1 において、DPB1*04:01 ($P_{\text{uncorrected}}=0.039$ 、 $P_{\text{Bonferroni}}=0.35$ 、OR=2.37、95% CI 1.07-5.25)、DPB1*05:01 ($P_{\text{uncorrected}}$

=0.009、 $P_{\text{Bonferroni}}=0.08$ 、OR=0.40、95%CI 0.20-0.80) に関連傾向が検出された。

MPO-AAV と PR3-AAV の比較では、DRB1*08:02 (MPO-AAV のみで関連)、DPB1*04:01 (PR3-AAV のみで関連) において、いずれも差がみとめられた($P_{\text{uncorrected}}=0.014$)ものの、多重比較補正後には有意差は認められなかった。

2. 分類不能型 AAV

分類不能型 AAV(n=35)では、健康対照群と比較して、DRB1*14:06 ($P_{\text{uncorrected}}=0.045$ 、 $P_{\text{Bonferroni}}=0.95$ 、OR=4.56、95%CI 1.23-17.0)、DRB1*15:01 ($P_{\text{uncorrected}}=0.017$ 、 $P_{\text{Bonferroni}}=0.36$ 、OR=2.82、95%CI 1.30-6.11) および DPB1*03:01($P_{\text{uncorrected}}=0.047$ 、 $P_{\text{Bonferroni}}=0.42$ 、OR=2.65、95%CI 1.04-6.72)に増加傾向が検出され、DRB1*13:02 に減少傾向が検出された ($P_{\text{uncorrected}}=0.0033$ 、 $P_{\text{Bonferroni}}=0.069$ 、OR=0.07、95%CI 0.00-1.12)。

3. 考察

本研究の結果、日本人集団に特徴的に認められる MPO-GPA では、PR3-GPA と異なり、DRB1*08:02 の有意な増加が検出された。DRB1*08:02 は大多数が MPO-ANCA 陽性である MPA においては、増加傾向は認められるものの有意な感受性アリルではなく、逆に MPA で有意に増加している DRB1*09:01 は MPO-GPA では増加傾向は見られるものの、有意な増加に到達しなかった。このことは、HLA が臨床病型よりも自己抗体特異性により強く関連することを示唆するとともに、MPO-GPA は MPA とは異なる遺伝的背景を有するサブセットである可能性を示すものと思われる。

一方、分類不能型 AAV では、DRB1*14:06、DRB1*15:01 に増加傾向が検出された。DRB1*15:01 は全身性エリテマトーデスや特発性間質性肺炎に関連するアリルであることから、分類不能型 AAV とこれらの疾患の間に共通の遺伝的背景が存在する可能性も示唆される。

いずれの知見も、稀少サブセットであるため、サンプルサイズが小さく、今後、サンプルサイズを増やして検証する必要がある。

(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(国立病院機構模原病院臨床研究センター)、住田孝之(筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー))、佐田憲映、槇野博史(岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学)、有村義宏(杏林大学第一内科)

D. 健康危険情報 該当なし

E. 研究発表

3. 論文発表

1) Oka S, Furukawa H, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Suda A, Tsunoda S, Ito S, Nakamura T, Saisho K, Sano H, Migita K, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. Association of human leukocyte antigen alleles with chronic lung diseases in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2016; doi:10.1093/rheumatology/kew025

2) Furukawa H, Oka S, Kawasak A, Shimada K, Sugii S, Matsushita T, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Kobayashi K, Osada A, Ihata A, Kondo Y, Nagai T, Setoguchi K, Okamoto A, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Kono H, Katayama M, Hirohata S, Sumida T, Migita K, Hasegawa M, Fujimoto M, Sato S, Nagaoka S, Takehara K, Tohma S, Tsuchiya N. Human leukocyte antigen and systemic sclerosis in Japanese: The sign of the four independent protective alleles, DRB1*13:02, DRB1*14:06, DQB1*03:01, and DPB1*02:01. *PLoS ONE* 2016; 11(4): e0154255.

3) Kawasaki A, Hasebe N, Hidaka M, Hirano F, 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, Tsuchiya N. Protective role of HLA-DRB1*13:02 against microscopic polyangiitis and MPO-ANCA positive vasculitides in a Japanese population: a case-control study. *PLoS ONE* 2016; 11(5): e0154393.

4) Hachiya Y, Kawasaki A, Oka S, Kondo Y, Ito S, Matsumoto, Kusaoi M, Amano H, Suda A, Setoguchi K, Nagai T, Shimada K, Sugii S, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Ohno S, Katayama M, Kono H, Hirohata S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Nagaoka S, Tohma S, Furukawa H, Tsuchiya N. Association of

HLA-G 3' untranslated region polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study. *PLoS ONE* 2016; 11(6): e0158065.

5) Dang TN, Naka I, Sa-Ngasang A, Anantapreecha S, Wichukchinda N, Sawanpanyalert P, Patarapotikul J, Tsuchiya N, Ohashi J. Association of BAK1 single nucleotide polymorphism with a risk for dengue hemorrhagic fever. *BMC Med Genet* 2016; 17: 43.

6) Higuchi T, Oka S, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Shimada M, Nishimura H, Tomizawa M, Kikuchi M, Makita F, Yamashita H, Ario K, Yatsuhashi H, Tohma S, Kawasaki A, Ohira H, Tsuchiya N, Migita K.

Association of a single nucleotide polymorphism upstream of ICOS with Japanese autoimmune hepatitis type 1. *J Hum Genet advance online publication* 15 December 2016; doi: 10.1038/jhg.2016.155

7) Oka S, Furukawa H, Shimada K, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S. Plasma miRNA expression profiles in rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *BMC Musculoskelet Disord* (in press).

8) Furukawa H, Oka S, Tsuchiya N, Shimada K, Hashimoto A, Tohma S, Kawasaki A. The role of common protective alleles, HLA-DRB1*13, among systemic autoimmune diseases. *Genes Immun* 2016 Nov 10. doi: 10.1038/gene.2016.40.

9) Tsuchiya N, Kawasaki A. Genetics of Systemic Sclerosis, in "Systemic Sclerosis: Basic and Translational Research" (edited by Takehara K, Kuwana M and Fujimoto M). Springer, Tokyo, 2016, pp81-92, doi 10.1007/978-4-431-55708-1_

10) 土屋尚之:ヒトゲノム解析からみた全身性エリテマトーデスの病因. 最新医学別冊「診断と治療のABC 118 全身性エリテマトーデス」(田中良哉編) pp32-43, 2016.

11) 八谷有紀、古川宏、土屋尚之:遺伝因子。『強皮症の基礎と臨床』(佐藤伸一編) 医薬ジャーナル社、大阪、pp60-69、2016

12) 川崎綾、土屋尚之:全身性エリテマトーデスの病因-ゲノム解析からの知見. *医学のあゆみ* 2016;258(10):932-937.

2. 学会発表

- 1) Kawasaki A, Hasebe N, Hidaka M, Hirano F, 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, Tsuchiya N. Association of HLA-DPB1 with ANCA-associated vasculitis in a Japanese population. The 13th International Congress of Human Genetics, April 3-7, 2016, Kyoto.
- 2) Oka S, Furukawa H, Shimada K, Hashimoto A, Komiya A, Tsuchiya N, Tohma S. Plasma miRNA expression profiles in rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. The 13th International Congress of Human Genetics, April 3-7, 2016, Kyoto.
- 3) 川崎 綾、八谷有紀、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、河野肇、高崎芳成、橋本博史、住田孝之、當間重人、土屋尚之。日本人全身性エリテマトーデスと HLA-G 多型の関連。第 60 回日本リウマチ学会、2016 年 4 月 21 日-23 日、横浜。
- 4) 岡笑美、古川宏、島田浩太、橋本篤、小宮明子、土屋尚之、當間重人。関節リウマチに合併する間質性肺病変と血漿中 miRNA 発現。第 60 回日本リウマチ学会、2016 年 4 月 21 日-23 日、横浜。
- 5) 古川宏、岡笑美、川崎綾、島田浩太、杉井章二、松下貴史、橋本篤、小宮明子、小林 幸司、長田侑、井畑淳、永井立夫、瀬戸口京吾、岡本明子、岡本享、千葉実行、末松栄一、河野肇、片山雅夫、廣畑俊成、右田清志、長谷川稔、藤本学、佐藤伸一、竹原和彦、長岡章平、當間重人、土屋尚之。抗セントロメア抗体陽性強皮症と HLA-DQB1 との関連。第 60 回日本リウマチ学会、2016 年 4 月 21 日-23 日、横浜。
- 6) 土屋尚之。ヒトゲノム解析による疾患研究と医療への応用～膠原病・自己炎症性疾患を例として～。2016 年神奈川鉄門会講演会、2016 年 6 月 12 日、横浜。
- 7) 樋口貴士、岡笑美、古川宏、小森敦正、八橋弘、中村稔、川崎綾、土屋尚之、右田清志。日本人における自己免疫性肝炎発症に関わる遺伝要因。第 44 回日本臨床免疫学会、2016 年 9 月 9 日、東京。
- 8) 横山望、川崎綾、八谷有紀、平野史生、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、土屋尚之。日本人集団における ANCA 関連血管炎と HLA-G 3'非翻訳領域多型の関連。第 44 回日本臨床免疫学会、2016 年 9 月 9 日、東京。
- 9) 岩橋優花、川崎綾、平野史生、岡笑美、古川宏、佐田憲映、小林茂人、山田秀裕、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、土屋尚之。ANCA 関連血管炎と TNFSF4 多型の関連。第 44 回日本臨床免疫学会、2016 年 9 月 9 日、東京。
- 10) 與那覇しおり、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、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。全身性強皮症と FCGR2B 多型の関連。第 44 回日本臨床免疫学会、2016 年 9 月 9 日、東京。
- 11) 吉村美郁、樋口貴士、岡笑美、川崎綾、蕨栄治、水野聖哉、小野栄夫、高橋智、當間重人、土屋尚之、古川 宏。HLA-A*31:01 遺伝子導入マウスを用いたメトトレキサート誘導性間質性肺炎モデルの作成と評価。第 44 回日本臨床免疫学会、2016 年 9 月 9 日、東京。
- 12) 土屋尚之。ANCA 関連血管炎の遺伝因子。西関東血管炎フォーラム、2016 年 10 月 1 日、東京。(招待講演)
- 13) 吉村美郁、樋口貴士、岡笑美、川崎綾、蕨栄治、水野聖哉、小野栄夫、高橋智、當間重人、土屋尚之、古川宏。マウスモデルにおける高脂肪食によるメトトレキサート毒性の増強。第 3 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス 2016 年 10 月 14 日、東京。
- 14) Kawasaki A, Tsukui D, Kondo Y, Kimura Y, Asako K, Furukawa H, Kono H, Sumida T, Tsuchiya N. Interferon signature genes are differentially expressed between microscopic polyangiitis and systemic lupus erythematosus peripheral blood transcriptomes. 2016 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, Nov 14, 2016, Washington DC, USA.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

2. 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）
分担研究年度終了報告書

研究分担者 宮崎龍彦 岐阜大学医学部附属病院病理診断科 臨床教授

研究要旨

1. 血管炎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、クリニカルクエスション (CQ) を策定し、システマティックレビュー (SR) を行った。そして、その結果を『ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン』改訂に反映させた。
2. 血管炎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し、試行した。
3. ウェブ版血管炎病理アトラスを作成し、研究班ホームページに公開した。

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。

を試行した。第一期中に2件、第二期中に7件のコンサルテーションを試行し、運用の予行を行った。

B. 研究方法

1. 血管炎診療の臨床病理に関する CQ を策定し、SR を行った。
2. 血管炎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し、施行した。
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、ウェブ版とした。その際、目次は CHCC2012 に準拠することとし、CHCC2012 に含まれていな

3. ウェブ版血管炎病理アトラスを作成し、研究班ホームページに公開した。

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にした。

D. 考察 (今後の計画)

1. 検査結果を反映させた『ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン』改訂版が編纂中。
2. 年度内に研究班ホームページに書式等をアップし、一般運用を開始する。
3. 継続的に改善、改訂を行う。

C. 研究結果

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はあるか?

<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。

2. 平成 28 年 2 月 1 日～6 月 30 日を第一期、7 月 1 日～12 月 31 日を第二期として、システムの運用

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hisamatsu K, Niwa M, Kobayashi K, Miyazaki T, Hirata A, Hatano Y, et al. Galectin-3 expression in hippocampal CA2 following transient forebrain ischemia and its inhibition by hypothermia or antiapoptotic agents. Neuroreport. 2016;27(5):311-7.
2. Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Ibuka T, Miyazaki T, et al. Everolimus for Primary Intestinal Lymphangiectasia With Protein-Losing Enteropathy. Pediatrics. 2016;137(3):1-5.
3. 宮崎 龍彦. 血管炎症候群の形態学的診断 tips. 診断病理. 2016;33(1):19-37.
4. 宮崎 龍彦. 「特集/ANCA 関連血管炎-最近の話題」に寄せる 膠原病疾患モデル組換え近交系マウスを用いた膠原病治療法の開発. アレルギーの臨床. 2016;36(5):465-9.

2. 学会発表

1. 小林一博, 齊郷智恵美, 久松憲治, 鬼頭勇輔, 酒々井夏子, 宮崎龍彦. 側頭動脈炎病変における、galectin-3 発現の病理学的・臨床病理学的解析. 第 21 回日本血管病理研究会, 2016.10.22, 吉祥寺, 脈管学に掲載予定
2. 宮崎龍彦. 血管炎実験動物モデル Overview 自然発症系. 2016.10.22, 吉祥寺, 脈管学に掲載予定

3. 宮崎 龍彦, 小林 一博, 酒々井 夏子, 齊郷 智恵美, 能勢 真人. 遺伝子組換えから病態へのアプローチ 自己免疫病モデル組換え近交系マウスを用いた疾患感受性因子の解析. 第105回日本病理学会総会, 2016.5.12-14, 仙台日本病理学会会誌.

2016;105(1):265.

4. 宮崎 龍彦, 小林 一博, 酒々井 夏子, 齊郷 智恵美. 血管炎の組織学的診断マーカーの探索. 第105回日本病理学会総会, 2016.5.12-14, 仙台日本病理学会会誌. 2016;105(1):251.

5. 小林 一博, 齊郷 智恵美, 久松 憲治, 鬼頭 勇輔, 酒々井 夏子, 宮崎 龍彦. 側頭葉肺炎4例の免疫組織学的, 形態学的比較検討. 第105回日本病理学会総会, 2016.5.12-14, 仙台日本病理学会会誌.

2016;105(1):343.

3. 著書

1. 宮崎龍彦 付録2. ANCA 関連血管炎の病理組織. 有村義宏, 針谷正祥, 本間栄, 山縣紘弘編 ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017, 診断と治療社, 東京, 2017, p 付録 4-7.

G. 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 28 年度終了報告書

血管炎の国際共同研究

(DCVAS, GPA 日英比較研究, RITAZAREM)

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、

中島裕史 千葉大院医遺伝子制御学、

武曾恵理 田府興風会医学研究所附属北野病院腎臓内科、

湯村和子 国際医療福祉大学病院、内田俊也 帝京大学医学部内科、

河野肇 帝京大学医学部内科学講座リウマチ・膠原病グループ、

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、

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、

川上民裕 聖マリアンナ医科大学皮膚科

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により、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、論文化された。RITAZAREM (再発性 ANCA 関連血管炎の寛解維持療法におけるリツキシマブとアザチオプリンを比較する国際ランダム化比較試験) には我が国から7施設が参加し、現時点で5症例が登録された。症例登録期間は終了したが、今後約2年半の観察期間が残されている。

A. 研究目的

血管炎に関する日本と海外の研究の状況・成果をお互いに共有しつつ、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

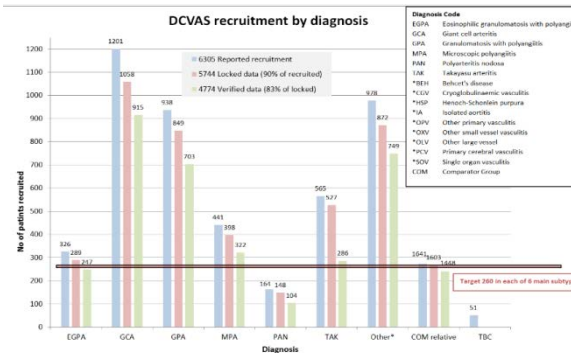
- 1) DCVAS; 当初 (2011 年度)、日本の 15 施設が参加し、登録が行われた (研究統括者当研究班 榎野班長)。しかし、目標症例数に達していないことより、EUVAS および VCRC から日本からの再度登録を促す依頼があった。前回は DCVAS 登録規定が曖昧であったが、現時点では改善された。2012 年度に日本からも再登録を行うことが本研究班で承認され、代表者が所属する各施設の倫理委員会で承認された後は、日本事務局 (国際研究協力分科会長 藤元昭一) に症例データを送って頂き、事務局において Web 登録する事で、研究は進行中である。

2016 年 11 月の時点で世界 133 施設より 6,305 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 16 施設からの 169 例)。GCA と GPA の登録は 2016 年 11 月 1 日にて終了になった。その他の血管炎や対照症例の最終登録期間は、2017 年の 6 月 30 日であり、6 か月観察後の 2017 年 12 月で本研究は終了となり、以後解析が行われる予定であ

る。

登録症例の疾患別内訳, 2016年10月現在



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

14施設（膠原病内科 6、腎臓 3、腎・膠原病 2、膠原病・呼吸器 1、呼吸器 1、耳鼻科 1）から 88 症例が登録され、そのうち、修正 ACR の基準を満たす 82 症例を日

本側症例として採用することになった。

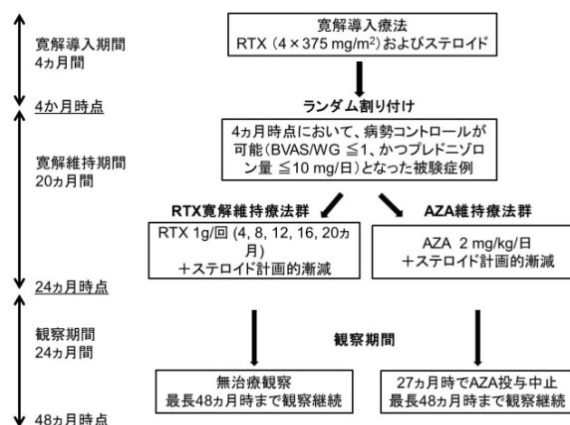
コントロールは同期間の英国 Cambridge 大学のコホート 128 症例とした。解析結果の概略は以下の通りである。日本の GPA は英国と比較して、1) 高齢発症、2) PR3-ANCA 陽性率が低い、3) 発症時の血清クレアチニン値が低い、4) 肺病変の合併割合が高い、ことが確認された。一方、5 年生存率は英国が優れていたが、無再発生存率は日本の方が高いという結果が得られ、本年度は論文がなされた（J Rheumatol 2017;44:216-22）。

3) RITAZAREM; 本試験は、リツキサニ維持療法が再発 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。

世界全体で38施設が試験を開始し、合計186名の被験者が登録された。このうち158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。目標症例数に達したため、2016年11月14日に症例登録は中止となった。今後約2年半の観察期間が残されている。

【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。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Arimura Y, Muso E, Fujimoto S, Hasegawa M, Kaname S, Usui J, Ihara T, Kobayashi M, Itabashi M, Kitagawa K, Hirahashi J, Kimura K, Matsuo S. Evidence-based clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis 2014. Clin Exp

- Nephrol. 2016;20(3):322-41.
2. Sada KE, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Takasaki Y, Banno S, Sugihara T, Kobayashi M, Usui J, Yamagata K, Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, Sugiyama H, Okada Y, Arimura Y, Matsuo S, Makino H; for Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Comparison of severity classification in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. Evidence-based clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis 2014. Mod Rheumatol 2016;20(3):730-7.
 3. 藤元昭一. 【急速進行性糸球体腎炎 Update】 ANCA 関連血管炎・腎炎の分類・診断と疫学. 医学のあゆみ 2016;257(2):141-5.
 4. 藤元昭一, 猪原登志子. 【ANCA 関連

血管炎-最近の話題-】腎疾患. アレルギーの臨床. 2016;36(5):437-441.

2. 学会発表

1. 岩切太幹志, 佐藤祐二, 藤元昭一: 半月体形成性腎炎における ANCA 陽性例と陰性例の臨床病理所見の比較. ワークショップ「腎病理を日常診療に生かす」. 第 46 回日本腎臓学会西部学術大会 (宮崎) 2016 年 10 月
2. 藤元昭一: 血管炎治療におけるアフエレス療法の意味～ANCA 関連血管炎を中心に～. シンポジウム「膠原病・リウマチ性疾患－アフエレスを生かした治療アルゴリズム－」. 第 37 回日本アフエレス学会学術大会 (横浜) 2016 年 11 月

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

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 2016 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 助教
古田俊介 千葉大学医学部附属病院 アレルギー・膠原病内科学
特任講師
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

2016年11月12日(土曜日)にPre-ACR(アメリカリウマチ学会) Vasculitis Clinical Research Investigators MeetingがワシントンDC、Grand Hyatt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、6305症例の登録が完了した。GCAとGPAの登録は2016年11月1日にて終了になった。その他の血管炎や対照症例の最終登録期間は、2017年の6月30日である。

研究協力者

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、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 千葉大大学院医学研究院アレルギー・臨
床免疫学 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 非常勤講師、

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内科学リウマチ・アレルギー研究室 准教授、塚本達雄 田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 主任部長、佐藤祐二 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授

A. 研究目的

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

B. 研究方法

国際会議への参加を依頼され、出席・討議に参加する。日本での検討事項は当研究班に報告・発表する。論議すべき事項は当研究班にて決定される。日本での倫理委員会は、従来、榎野博史 前主任研究者のもとで岡山大学の倫理委員会の承認を得て行なってきたように、今年度からは、有村義宏 主任研究者のもとで、杏林大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2012年11月12日(土)ワシントンDC グランドハイアット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、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 Vasculitits)

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。

2016年11月の時点で、世界33各国、6305症例の登録に至った。日本からは18施設、207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。GCAとGPAの登録は2016年11月1日にて終了になった。その他の血管炎や対照症例の最終登録期間は、2017年の6月30日である。

D. 考案

諸外国では、多くの臨床医によって血管炎の臨床研究が共同研究として組織され、血管

炎の臨床・治療が着実に進歩してきた。EUVAS, VCRC, FVSG などの臨床研究に関して理解することが重要であると考えられる。

DCVAS の国際研究には、当研究班の 18 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 18 施設が参加した。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. Kobayashi S, Yoshinari T. A multicenter, open-label, long-term study of three-year infliximab administration in Japanese patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol*. 2016 Jun 14:1-8.
2. Harabuchi Y, Kishibe K, Tateyama K, Morita Y, Yoshida N, Kunimoto Y, Matsui T, Sakaguchi H, Okada M, Watanabe T, Inagaki A, Kobayashi S, Iino Y, Murakami S, Takahashi H, Tono T. Clinical features and treatment outcomes of otitis media with

antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (OMAAV): A retrospective analysis of 235 patients from a nationwide survey in Japan.

3. Kawasaki A, Hasebe N, Hidaka M, Hirano F, Sada KE, 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, Tsuchiya N. *PLoS One*. 2016 May 11;11(5):e0154393.
4. Nishizaki Y, Yamagami S, Inoue H, Uehara Y, Kobayashi S, Daida H. Reactive Arthritis Caused by Urinary Tract Infection. *Intern Med*. 2016;55(9):1195-8.
5. Hasegawa-Tanaka T, Machida S, Kobayashi S, Naito H. Changes in blood glucose and lipid metabolic parameters after high-carbohydrate diet ingestion in athletes with insulin resistance. *Juntendo Med J* 2016;62(4):323-329

書籍

1. 小林茂人 脊椎関節炎、今日の治療指針 2017、福井次矢、高木誠、小室一成 編、医学書院、845-846、2017

知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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

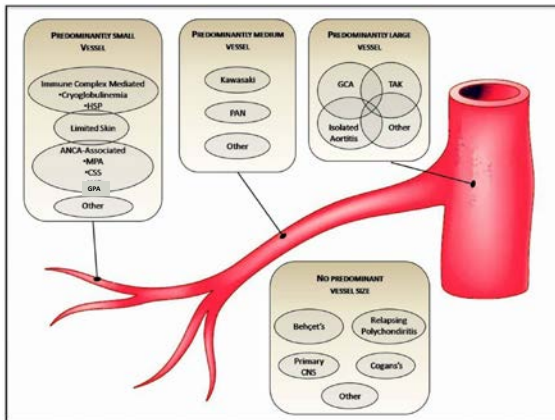


図 1. 血管炎の分類法(案) (DCVAS による)

DCVAS 2016年10月診断別の登録状態

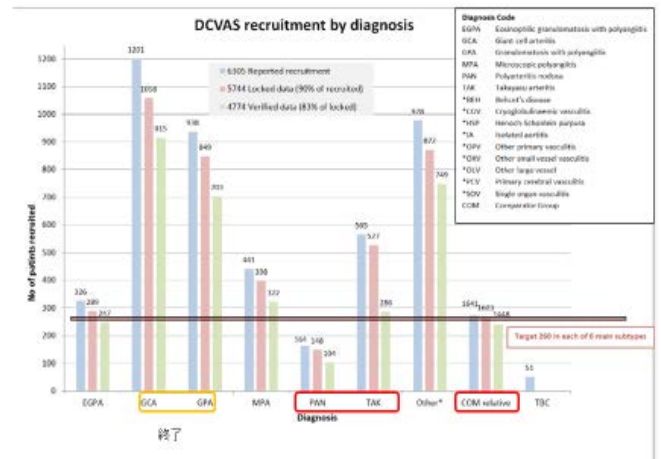


図 3. 疾患別登録数の現状

DCVAS 2016年10月地域別の登録状態

	Total sites	Total patients recruited	% patients recruited
Europe	69	3727	59%
North America	21	1258	20%
Other regions	43	1320	21%
TOTAL	133	6305	

図 2. 現在の登録症例と地域別登録症例数

Vasculitis Clinical Research Investigators Meeting

Nov. 12th, 2016 Washington DC, USA

VASCULITIS CLINICAL RESEARCH INVESTIGATORS MEETING Saturday November 12, 2016: 12:00 PM – 5:00 PM Washington, DC, USA	VASCULITIS CLINICAL RESEARCH INVESTIGATORS MEETING Saturday November 12, 2016: 12:00 PM – 5:00 PM Washington, DC, USA
<p>SPONSORED BY THE VASCULITIS CLINICAL RESEARCH CONSORTIUM Chair: PETER A. BRADY, MD, MPH</p>	
<p>WELCOME AND INTRODUCTIONS</p> <p>1) Update on ACR-EULAR Diagnosis and Classification Study (DYVIG) and PedsVIG</p> <p>2) Proposed ACR-EULAR Response Criteria for ANCA-Associated Vasculitis</p> <p>3) Current/Planned Clinical Trials in GPA/MPA</p> <p>a) VORC: Trial of prednisone in GPA (TWPB)</p> <p>b) VORC-GVAG: Plasma exchange in ANV (PICOVIG)</p> <p>c) VORC-GVAG: Rituximab for maintenance in ANV (MVAARIM)</p> <p>d) VORC-GVAG: Abatacept for GPA (ABGPAVIG)</p> <p>e) FVIG: Rituximab for ANV (RITANVIG, RITANVIG2)</p> <p>f) OpenCenter: Phase 3 study of CD3 350 (35A) inhibitor for ANV</p> <p>g) Group discussion of current status/opportunities for trials in GPA/MPA</p> <p>h) Current/Planned Clinical Trials in EGPA</p> <p>a) EGPA: Mesulfonamide in EGPA (MIRAGE)</p> <p>b) FVIG: Rituximab in EGPA (REXVIG)</p> <p>c) FVIG: Rituximab vs. azathioprine for EGPA (MANTIS2)</p> <p>d) Group discussion of current status/opportunities for trials in EGPA</p> <p>4) Current/Planned Clinical Trials in Large-Vessel Vasculitis</p> <p>a) Roche: Tocilizumab for giant cell arteritis (GACTIV)</p> <p>b) EGA: Shikuminab for giant cell arteritis (SIRIS21A)</p> <p>c) VORC-TTSG: Trial of prednisone in Takayasu's arteritis (TAPAS-TAK)</p> <p>d) Group discussion of current status/opportunities for trials in LVV</p> <p>5) Current/Planned Clinical Trials in Other Vasculitides</p> <p>a) VORC: Trial for cutaneous vasculitis (CASCAM)</p> <p>b) VORC: Study of gene expression in cutaneous vasculitis (CIVIG)</p> <p>c) Celgene: Apremilast for Behçet's syndrome (RELIEF)</p> <p>d) FVIG: Rituximab/corticosteroids in cryoglobulinemic vasculitis (CSMAM)</p> <p>6) Upcoming Vasculitis Research Meetings</p> <p>a) 38th International Vasculitis & ANCA Workshop: Tokyo, Japan, March 2017</p> <p>b) VORC-EUROVIG Meeting: Tokyo, Japan, Saturday, March 26, 2017</p> <p>c) International Conference on Large Vessel Vasculitis: Mayo Clinic, March 2018</p> <p>CONF/TIA BREAK</p>	<p>7) The Vasculitis Patient-Powered Research Network</p> <p>a) V-PPRN-VORC Vasculitis Pregnancy Registry</p> <p>b) V-PPRN Patient Portal Studies</p> <p>c) V-PPRN/VOStree-Wide Studies</p> <p>8) BrainWorks Database</p> <p>9) UK and Ireland Vasculitis Registry (UKVIR)</p> <p>10) Additional Studies of the Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC)</p> <p>a) VORC Longitudinal Studies</p> <p>i) New VORC Longitudinal Study of Aortitis</p> <p>b) The VORC Patient Contact Registry</p> <p>11) Additional Studies of the European Vasculitis Society (EUVAS)</p> <p>12) Additional Studies of the French Vasculitis Study Group (FVSG)</p> <p>a) Rituximab in patients with primary necrotizing vasculitis (RITVIG)</p> <p>b) Immunogenicity of anti-pneumococcal vaccine ANV (PNEUMOVIG)</p> <p>13) ORBITACT Vasculitis Working Group Activities</p> <p>i) PBGs in ANV</p> <p>ii) Development of a Core Outcomes Set for LVV</p> <p>iii) Development of a Core Outcomes Set for Behçet's Syndrome</p> <p>iv) Applying the International Classification of Function (ICF) to ANV</p> <p>14) Multi-Centered Genetic Studies: GPA, MPV, EGPA, FPA, GCA, TAA, Others</p> <p>a) VORC Genetic Studies and DNA Collection Protocol</p> <p>b) FPA Genetic Study (GURE)</p> <p>c) GPA/MPA, VORC North American & EUVIG European GWAS Studies</p> <p>d) EGPA, VORC and EU/EGVIG Studies</p> <p>e) GCA: International GWAS Study</p> <p>f) TAA: VORC-Turkey GWAS Study</p> <p>g) Other genetic initiatives in vasculitis</p>

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

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

血管炎の国際多施設共同試験 RITAZAREM 進捗

国際研究協力分科会 研究分担者

猪原登志子 京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 助教

研究要旨: ANCA 関連血管炎に対する治療エビデンス創出のためには、国際共同試験に同時参加し、日本も加えた世界基準のエビデンスを創出することが必要である。本研究班において、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) に本邦からも参画している。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

1) 試験実施体制構築

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

これら国際試験は ICH-GCP (International

Conferences of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of

Pharmaceuticals for Human Use-Good Clinical Practice Standards) に準拠した実施体制なら

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

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

Department of Health and Human Services :

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

一方日本国内での試験実施体制構築においては、国内倫理指針と各国規制との整合性等が必要である。

RITAZAREM 調整事務局においては、FWA 施設登録手順書の作成、FWA 登録支援、責任医師/分担医師への ICH-GCP 教育支援、試験実施計画書の日本語訳、SF-36 等の試験副次項目評価指標の日本語版ライセンス契約、臨床研究補償保険加入、日本における実施概要の作成、日本語版説明同意文書の作成、UMIN -CTR への臨床試験登録とその更新、施設登録・症例報告書作成・安全性情報報告等各種手順書作成ならびに各実施医療機関倫理申請支援・変更申請支援、中央スポンサーとの共同研究契約ならびに国内臨床試験契約書の締結、各実施医療機関の施設登録支援、症例報告書等作成支援、日本における試験調整事務局機能 (海外対応、試験進捗管理、国内有害事象発生時の海外報告ならびに国内報告)、Investigators' Meeting 開催や参加と英文での議事録作成、中央スポンサー・調整事務局への定期報告、各種文書管理を支援している。

2) RITAZAREM 試験概要

試験名称

An international, open label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis, RITAZAREM
再発性 ANCA 関連血管炎 (AAV) の寛解維

持療法におけるリツキシマブとアザチオプリンを比較する、オープンラベル、ランダム化国際共同試験 RITAZAREM 試験
臨床試験登録番号

NCT 01697267

EudraCT 2012-001102-14

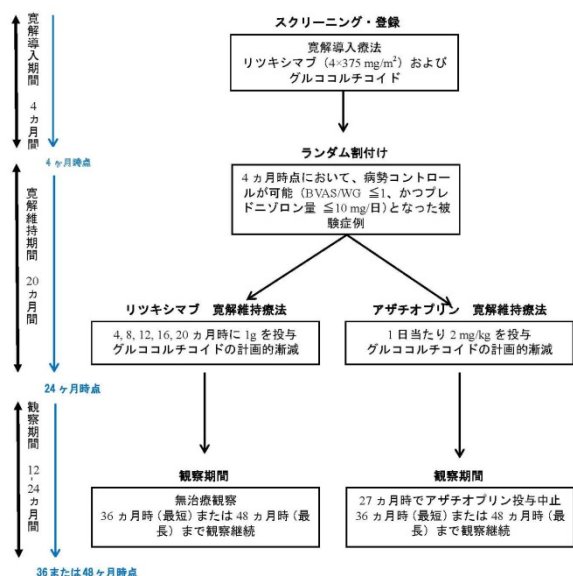
UKCRN 14285

UMIN 000012409

背景と試験概要

欧米においては AAV の寛解導入療法におけるリツキシマブと寛解維持療法におけるアザチオプリンは確立された標準治療として認識されているが、リツキシマブの寛解維持療法におけるエビデンスは少ない。

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



試験期間と目標症例数

試験期間 2013年4月～2019年9月（6.5年間）

目標症例数：全世界多地域約60施設から、190例を登録目標。（ランダム割付目標160例）

日本での目標症例数：国内7施設から7例。

（倫理面への配慮）

国内対応として、本研究ならびに付随研究につき、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に準拠し研究実施計画書日本語版を作成し、各実施医療機関における倫理審査委員会の審議を経て研究機関の長の許可を経て臨床研究を開始した。

C. 研究結果

1) 平成28年度成果

2014年11月までに宮崎大学、北野病院、千葉大学、岡山大学、帝京大学、杏林大学、東京都健康長寿医療センターでの倫理委員会承認、各種手続きが完了し、施設登録が完了し、2014年11月に日本からの第1例目が登録され

た（千葉大学）を得て施設登録を完了した。2015年8月に計画書がv3.0に変更され英国中央IRBで2015年10月末承認、日本においても2016年1-5月に計画書変更対応（有害事象報告に関する記載整備、試験期間延長等）を行い各実施医療機関倫理委員会への変更申請を行った。

2016年11月までに、世界39施設（英12、米10、加2、豪3、新2、瑞1、伊1、チェコ1、日本7）より、世界全体で188例の被験者が登録され、登録を終了した。2016年11月時点で、164例がランダム化ポイントに到達した。日本からは7施設より5例（千葉大学3例、杏林大学2例）が登録され、4例がランダム化された（ランダム化前脱落1例）。安全性情報につき定期的に報告管理している。日本からは現時点までに3例に54事象の重篤有害事象報告を行っているが、重篤未知副作用の出現はない。

2) 結論

RITAZAREM 試験参画がこの分野における今後の国際試験の本邦からの参画を促進する契機となると考えられ、その試験実施体制構築について今後も本研究班を通じ共有する。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1) 論文発表

5. Arimura Y, Muso E, Fujimoto S, Hasegawa M, Kaname S, Usui J, Ihara T, Kobayashi M, Itabashi M, Kitagawa K, Hirahashi J, Kimura K, Matsuo S. Evidence-based clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis 2014. Clin

- Exp Nephrol. 2016;20(3):322-41.
6. 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. 2016;40(8):1747-54.
 7. 黒田 隆, 猪原 登志子, 向井 久美, 浅田 隆太, 秋山 治彦, 松田 秀一. 患者まで届いている再生医療 特発性大腿骨頭壊死症に対する bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルを用いた低侵襲再生医療. 再生医療. 2016;15(2): 160-166.
 8. 藤元 昭一, 猪原 登志子. 【ANCA 関連血管炎-最近の話題-】 腎疾患. アレルギーの臨床. 2016;36(5):437-441.
- 2) 学会発表
1. 猪原 登志子, 松田 秀一, 秋山 治彦. 特発性大腿骨頭壊死症に対する塩基性線維芽細胞増殖因子含有ゼラチン架橋体による骨頭圧潰前の早期低侵襲治療. 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 60 回 Page650(2016.03)
 2. 黒田 隆, 瀧上 伊織, 田中 健介, 宗 和隆, 猪原 登志子, 山本 倫生, 後藤 公志, 田中 栄, 秋山 治彦, 松田 秀一. 特発性大腿骨頭壊死症の骨頭圧潰率. 日本整形外科学会雑誌(0021-5325)90 巻 3 号 PageS917(2016.03)
 3. 猪原 登志子, 黒田 隆, 浅田 隆太, 秋山 治彦. 特発性大腿骨頭壊死症に対する rhFGF-2 ハイドロゲルを用いた低侵襲再生医療. 日本内科学会雑誌 2016;105(Suppl):258 (2016.02)
 4. 黒田 隆, 浅田 隆太, 猪原 登志子, 南角 学, 山本 倫生, 宗 和隆, 後藤 公志, 田畑 泰彦, 秋山 治彦, 松田 秀一. 特発性大腿骨頭壊死症に対する再生医療成長因子を用いたトランスレーショナルリサーチ. 日本整形外科学会雑誌 (0021-5325)90 巻 2 号 PageS126(2016.03)

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

難治性血管炎に関する調査研究

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

ANCA 関連血管炎は遺伝的背景と環境因子が絡み合って発症する疾患と考えられており、臨床像に地域差が存在する。本分担研究では GPA の日欧比較を行っている。対象は 2000 年～2012 年の間に GPA と診断された症例で、修正 ACR の基準を満たすものとした。ANCA や年齢、性別など baseline のデータ、臓器病変の分布、生命予後、腎予後、再発について、日本人 82 例とイギリス人 128 例を後ろ向きに比較検討した。研究結果は英文誌へ投稿し、ePublish された。

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。

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 陽性例にしばった解析（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

F. 研究発表：Furuta S et al. Comparison of the Phenotype and Outcome of Granulomatosis with Polyangiitis Between UK and Japanese Cohorts. J Rheumatol. 2016 Nov 1. pii: jrheum.160005. [Epub ahead of print]

G. 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 28 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	順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院	院長
	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 リウマチ膠原病科	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	国立循環器病研究センター研究所 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
	大岩 寛	広島市民病院リウマチ・膠原病科	部長

研究要旨

横断協力分科会は、本研究班の各分科会にて提唱されたガイドライン（GL）の評価及び意見を統合し、関係各分野の意見を求めることにより整合性のある診療 GL の普及をバックアップすることを目的とする。ANCA 関連血管炎（AAV）の GL としては、過去に血管炎症候群の診療 GL（循環器病の診断と治療に関する GL、2006-2007 年度合同研究班報告、JCS 2008）、AAV の診療 GL（2014 改訂版、厚労省研究班）、エビデンスに基づく進行性腎障害診療 GL（2014、厚労省研究班）が本邦で策定されている。本年度昨年行った 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 に対する意識調査の結果をまとめた。その結果、AAV 診療医は専門にかかわらず、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しているが、診療科間で寛解導入プロトコール、特に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、本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。

B. 研究方法

1. AAV ガイドラインのアンケート調査の解析

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なう。

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実施。

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。

平成 27 年度のアンケート調査にて 338 名

(17.3%) から回答を得た。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%) が大半を占めていた。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%) となっていた。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していたことが示唆された。

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、最も参考にしている GL としては AAV の診療 GL (2014) が最多となっていた (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る」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、265 名の医師が診療に際し、他科と相談したとの実態が明らかにされたが、この内 AAV の診療経験のある医師の 84.3% を占めていた。しかしその際、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%) 存在し、その主な点は免疫抑制薬の使用法や (79.3%)、ステロイドの使用法 (64.4%)、さらに寛解導入プロトコール (59.0%) の順に多かった (図 B)。その一方、副作用、難治性の考え方、疾患活動性に対する理解はほぼ共通していることが明らかにされた。またリウマチ・膠原病内科の医師で他科と意見が

違う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、その相違点は両方の診療科に対して共通していた。なお、AAV 治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)。

このアンケート調査は、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て作成した 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。無論、専門領域の違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が、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。今回の調査では明らかに出来なかったが免疫抑制薬の効果に懐疑的であるのか薬剤の使用に熟知していないためか今後明らかにする必要がある。その結果に応じて今後 GL に沿ってより適正な治療が行われるよう啓蒙する方策を考える必要があると思われた。

2. 日本リウマチ学会との共同シンポジウム

平成 28 年 4 月 21-23 日、パシフィコ横浜にて開催された第 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を開催した。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) の各セッションを設定し、活発な討議が行われた。その結果は Medical Tribune にも取り上げられたが (図 E) アンケート調査と同様に専門領域によって免疫抑制薬の使用法に差異のあることが明らかになった。次年度も 4 月 20-22 日に福岡国際会議場にて開催される第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会にて合同シンポジウムが開催され、新たに策定された GL について討議することが予定されている。

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。現在図 F に示すごとく、ウェブ版血管炎病理アトラスが新たに立ち上げられ、一般医および研修医などの血管炎病理の理解や教育、さらに臨床現場における病理診断の一助となることが期待されている。

各疾患についての医家向けおよび患者向けのページの原稿が作成され、近々ウェブ上に掲載される予定であるが、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が期待されている。

D. 健康危険情報
なし

E. 研究発表

論文発表
なし

学会発表

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、平成28年4月21-23日、パシフィコ横浜

F. 知的財産権の出現・登録状況
なし

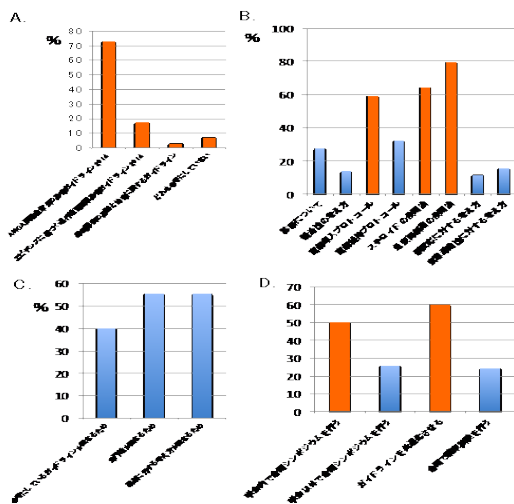


図8. 診療ガイドラインに関するアンケート結果

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がある医師で、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。

図 E



図 F



IV. 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
有村義宏	【急速進行性糸球体腎炎 Update】 急速進行性腎炎症候群を呈した ANCA 関連血管炎のガイドラインと最新治療(解説/特集).	医学のあゆみ	257(2)	159-164	2016
軽部美穂、有村義宏	リウマチ性疾患の難治性病態の治療(第5回), 治療抵抗性血管炎(解説)	分子リウマチ治療	9(2)	93-98	2016
有村義宏	【よくわかる中枢神経系血管炎】 誘因の 明らかな続発性血管炎 薬剤誘発性血管炎(解説/特集)	Journal of Clinical Neuroscience	34(5)	575-577	2016
Kawasaki A, Hasebe N, Hidaka M, Hirano F, Sada KE, 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, Tsuchiya N..	Protective Role of HLA-DRB1*13:02 against Microscopic Polyangiitis and MPO-ANCA-Positive Vasculitides in a Japanese Population, A Case-Control Study.	PLoS One.	11(5)	e0154393	2016
川嶋聡子、有村義宏	【腎と透析診療指針 2016】 (第 11 章) 全身疾患に伴う腎疾患 血管炎に伴う腎障害 ANCA 関連腎症(解説/特集)	腎と透析	80	361-365	2016
清水英樹、駒形嘉紀、	【高齢者におけるリウマチ性疾患と膠原病】 ANCA 関連血管炎の病態(解説/特集)	Journal of Geriatric Medicine	54(9)	887-892	2016
Sada KE, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Takasaki Y, Banno S, Sugihara T, Kobayashi M, Usui J, Yamagata K,	Comparison of severity classification in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic	Journal of Modern Rheumatol.	26(5)	730-737	2016

Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, Sugiyama H, Okada Y, Arimura Y, Matsuo S, Makino H; for Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. :	antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study.				
有村義宏、川嶋聡子、池谷紀子	【免疫疾患の trends & topics 2017】 AAV B 細胞標的治療の効果は?(解説/特集)	Mebio	33(10)	52-61	2016
Watanabe-Imai K, Harigai M, Sada KE, Yamamura M, Fujii T, Dobashi H, Amano K, Ito S, Homma S, Kumagai S, Banno S, Arimura Y, Makino H	Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. . : Clinical characteristics of and risk factors for serious infection in Japanese patients within six months of remission induction therapy for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis registered in a nationwide, prospective, inception cohort study.	Mod Rheumatol.	10	p 1-6	2016
有村義宏	【厚生労働省指定難病の診断基準と重症度】 血管炎症候群(解説/特集),	分子リウマチ治療	10(1)	16-23	2017

Furuta S, Chaudhry AN, Arimura Y, Dobashi H, Fujimoto S, Homma S, Rasmussen N, Jayne DR	Comparison of the Phenotype and Outcome of Granulomatosis with Polyangiitis Between UK and Japanese Cohorts	J Rheumatol	44(2)	216–222	2016
Kawakami T, Okano T, Takeuchi S, Soma Y, Ito F, Ishizu A, Arimura Y, Suzuki K	Elevated moesin mRNA level in skin tissue of patients with polyarteritis nodosa based on real time RT-PCR	J Dermatol Sci		[Epub ahead of print]	2017
Ohigashi H, Tamura N, Harigai M, Maejima Y, Ashikaga T, Isobe M	Effects of Immunosuppressive and Biological Agents on Refractory Takayasu Arteritis Patients Unresponsive to Glucocorticoid Treatment.	J Cardiol.			In press.
Yoshifuji H	Biomarkers and Autoantibodies of Interstitial Lung Disease with Idiopathic Inflammatory Myopathies.	Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.	9(Suppl 1)	141–6	2016
Amiya E, Morita H, Hatano M, Nitta D, Hosoya Y, Maki H, Motozawa Y, Sato N, Ishiura H, Numakura S, Shintani Y, Kinugawa K, Takeda N, Shimizu J, Tsuji S, Komuro I	Fukutin gene mutations that cause left ventricular noncompaction.	Int J Cardiol.	222	727–9	2016

Kitagori K, Yoshifuji H, Oku T, Sasaki C, Miyata H, Mori KP, Nakajima T, Ohmura K, Kawabata D, Yukawa N, Imura Y, Murakami K, Nakashima R, Usui T, Fujii T, Sakai K, Yanagita M, Hirayama Y, Mimori T.	Cleaved Form of Osteopontin in Urine as a Clinical Marker of Lupus Nephritis.	PLoS One	11(12)	e016714 1	2016
Yasui T, Masaki T, Arita Y, Ishibashi T, Inagaki T, Okazawa M, Oka T, Shioyama W, Yamauchi-Takahara K, Komuro I, Sakata Y, Nakaoka Y.	Molecular Characterization of Striated Muscle-specific Gab1 Isoform as a Critical Signal Transducer for Neuregulin-1/ErbB Signaling in Cardiomyocytes.	PLoS One	11(11)	e016671 0	2016
Terao C, Yoshifuji H, Yamano Y, Kojima H, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Handa H, Ohmura K, Saji H, Mimori T, Matsuda F.	Genotyping of relapsing polychondritis identified novel susceptibility HLA alleles and distinct genetic characteristics from other rheumatic diseases.	Rheumatology (Oxford)	55(9)	1686-92	2016
Han S, Lee SJ, Kim KE, Lee HS, Oh N, Park I, Ko E, Oh SJ, Lee YS, Kim D, Lee S, Lee DH, Lee KH, Chae SY, Lee JH, Kim SJ, Kim HC, Kim S, Kim SH, Kim C, Nakaoka Y, He Y, Augustin HG, Hu J, Song PH, Kim YI, Kim P, Kim I, Koh GY.	Amelioration of sepsis by TIE2 activation-induced vascular protection.	Sci Transl Med.	8(335)	335ra55	2016

Furuta K, Yoshida Y, Ogura S, Kurahashi T, Kizu T, Maeda S, Egawa M, Chatani N, Nishida K, Nakaoka Y, Kiso S, Kamada Y, Takehara T.	Gab1 adaptor protein acts as a gatekeeper to balance hepatocyte death and proliferation during acetaminophen-induced liver injury in mice.	Hepatology.	63(4)	1340-55	2016
Yamasaki Y, Satoh M, Mizushima M, Okazaki T, Nagafuchi H, Ooka S, Shibata T, Nakano H, Ogawa H, Azuma K, Maeda A, Tonooka K, Ito H, Takakuwa Y, Inoue M, Mitomi H, Kiyokawa T, Tsuchida K, Matsushita H, Mikage H, Murakami Y, Chan J. Y, Ozaki S, Yamada H	Clinical subsets associated with different anti-aminoacyl transfer RNA synthetase antibodies and their association with coexisting anti-Ro52.	Mod Rheumatol.	26(3)	403-9	2016
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.	31(6)	1016-9	2016
Adnan E, Matsumoto T, Ishizaki J, Onishi S, Suemori K, Yasukawa M, Hasegawa H	Human tolerogenic dendritic cells generated with protein kinase C inhibitor are optimal for functional regulatory T cell induction - A comparative study.	Clin Immunol.	173	96-108	2016

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	10(12)	e014585 5	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 Rheum.	67(8)	2226-22 32	2015
磯部光章	高安動脈炎の新しい診断法と治療法. 学会トピックス第 63 回日本心臓病学会学術集会.	Medical Asahi	1月号	27-29	2016
吉藤 元	慢性炎症の病態: 高安動脈炎.	別冊 BIO Clinica	5(3)	70-75	2016
長谷川均	巨細胞性動脈炎の治療の up date.	Geriatric Medicine	54(9)	899-903	2016
中岡良和	大型血管炎に対する薬物療法.	医学のあゆみ	259(14)	1336-13 42	2016
中岡良和	IL-6 抗体医薬による大型血管炎の治療.	循環器内科	80(4)	296-303	2016
中岡良和	大型血管炎に対する抗 Interleukin-6 受容体抗体療法.	最新医学	71(11月号 増刊号)	2334-23 43	2016

中岡良和	炎症性シグナルによる肺高血圧症の病態 制御と治療.	血管医学	17(3)	249-255	2016
中岡良和	高安動脈炎.	耳鼻咽喉科・頭頸部外科 (増刊号・耳鼻咽喉科処 方マニュアル)	88(5)	187-189	2016
中岡良和	高安動脈炎に対する IL-6 阻害療法.	医学のあゆみ	257	319-321	2016
中岡良和	Interleukin-6 による肺高血圧症の病態 形成機構.	医学のあゆみ	257	248-249	2016
中岡良和	肺高血圧症におけるサイトカインネット ワーク.	分子呼吸器病	20(1)	73-76	2016
手塚大介、磯部光章	高安動脈炎	Heart View	11 月増刊号	70-73	2015
吉藤 元	慢性炎症の病態：高安動脈炎	別冊 BIO Clinica	5(3)	70-5	
吉藤 元	高安動脈炎の発症機序における HLA とサ イトカインの寄与	医学のあゆみ	258 (10)	983-9	
Yoshifuji H	Biomarkers and Autoantibodies of Interstitial Lung Disease with Idiopathic Inflammatory Myopathies.	Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med	9(Suppl 1)	141-6	2016
Terao C, Yoshifuji H, Yamano Y, Kojima H, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Handa H, Ohmura K, Saji H, Mimori T, Matsuda F	Genotyping of relapsing polychondritis identified novel susceptibility HLA alleles and distinct genetic characteristics from other rheumatic diseases.	Rheumatology (Oxford)	55(9)	1686-92	2016
Mori M, Hashimoto M, Matsuo T, Fujii T, Furu M, Ito H, Yoshitomi H, Hirose J, Ito Y,	Cell-contact-dependent activation of CD4+ T cells by adhesion molecules on	Mod Rheumatol	pub ahead of print		2016

Akizuki S, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Yoshifuji H, Ohmura K, Mimori T	synovial fibroblasts.				
Kitagori K, Yoshifuji H, Oku T, Sasaki C, Miyata H, Mori KP, Nakajima T, Ohmura K, Kawabata D, Yukawa N, Imura Y, Murakami K, Nakashima R, Usui T, Fujii T, Sakai K, Yanagita M, Hirayama Y, Mimori T	Cleaved Form of Osteopontin in Urine as a Clinical Marker of Lupus Nephritis.	PLoS One	11 (12)	e016714 1	2016
Hosono Y, Nakashima R, Serada S, Murakami K, Imura Y, Yoshifuji H, Ohmura K, Naka T, Mimori T	Splicing factor proline/glutamine-rich is a novel autoantigen of dermatomyositis and associated with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody	J Autoimmun	pub ahead of print		2016
Hisamatsu K, Niwa M, Kobayashi K, Miyazaki T, Hirata A, Hatano Y, et al.	Galectin-3 expression in hippocampal CA2 following transient forebrain ischemia and its inhibition by hypothermia or antiapoptotic agents.	Neuroreport	27 (5)	311-317	2016
Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Ibuka T, Miyazaki T, et al.	Everolimus for Primary Intestinal Lymphangiectasia With Protein-Losing Enteropathy.	Pediatrics.	137 (3)	1-5	2016
宮崎龍彦	血管炎症候群の形態学的診断 tips	診断病理	33 (1)	19-37	2016
宮崎龍彦	「特集/ANCA 関連血管炎-最近の話題-」に寄せる 膠原病疾患モデル組換え近交系マウスを用いた膠原病治療法の開発.	アレルギーの臨床	36 (5)	465-469	2016
Fukuoka K, Miyamoto A, Ozawa Y, Ikegaya N, Maesono T, Komagata Y, Kaname S, Arimura Y.	Adult-onset Still's disease-like manifestation accompanied by the	Mod Rheumatol.	9-Dec	1	2016

	cancer recurrence after long-term resting state.				
Furuta S, Chaudhry AN, Arimura Y, Dobashi H, Fujimoto S, Homma S, Rasmussen N, Jayne DR.	Comparison of the Phenotype and Outcome of Granulomatosis with Polyangiitis Between UK and Japanese Cohorts.	J Rheumatol.	pub ahead of print		2016
Michiko Morishita, Haruki Watanabe, Minglu Yan, Sonia Zeggar, Sumie Hiramatsu, Keiji Ohashi, Yoshia Miyawaki, Eri Katsuyama, Takayuki Katsuyama, Mariko Takano Narazaki, Noriko Toyota Tatebe, Katsue Sunahori Watanabe, Tomoko Kawabata, Ken-Ei Sada, Jun Wada.	Azathioprine Intolerance in Japanese Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis.	Internal Medicine	In press		2016
Watanabe-Imai K, Harigai M, Sada KE, Yamamura M, Fujii T, Dobashi H, Amano K, Ito S, Homma S, Kumagai S, Banno S, Arimura Y, Makino H; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.	Clinical characteristics of and risk factors for serious infection in Japanese patients within six months of remission induction therapy for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis registered in a nationwide, prospective, inception cohort study.	Mod Rheumatol.	10	1-6	2016
Kawasaki A, Hasebe N, Hidaka M, Hirano F, Sada KE, 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, Tsuchiya N.	Protective Role of HLA-DRB1*13:02 against Microscopic Polyangiitis and MPO-ANCA-Positive Vasculitides in a Japanese Population: A Case-Control Study.	PLoS One.	11	published online	2016

Sada KE, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Takasaki Y, Banno S, Sugihara T, Kobayashi M, Usui J, Yamagata K, Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, Sugiyama H, Okada Y, Arimura Y, Matsuo S, Makino H; for Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.	Comparison of severity classification in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study.	Mod Rheumatol.	11	1-8	2016
Satoko Matsuo, Keigo Hayashi, Eisaku Morimoto, Ayako Kato, Ken-Ei Sada, Haruki Watanabe, Mariko Takano-Narazaki, Katsue Sunahori-Watanabe, Tomoko Kawabata, Jun Wada.	The Successful Treatment of Refractory Polyarteritis Nodosa by Using Infliximab.	Internal Medicine	In press		2016
Yoshia Miyawaki, Takayuki Katsuyama, Ken-Ei Sada, Kohei Taniguchi, Yuki Kakio, Jun Wada.	Development of intracerebral hemorrhage in the short-term clinical course of a patient with microscopic polyangiitis without neurological symptoms at diagnosis: an autopsy case.	CEN Case Reports.		published online	2016
宮脇 義亜, 佐田 憲映	【ANCA 関連血管炎-最近の話題-】 新規治療	アレルギーの臨床	36 巻 5 号	442-445	2016
杉山 齊, 森永 裕士, 佐田 憲映, 臼井 丈一, 横山 仁, 山縣 邦弘	【急速進行性糸球体腎炎 Update】 わが国における腎臓病レジストリーと RPGN のコホート研究	医学のあゆみ	257 巻 2 号	136-140	2016

大橋 敬司, 佐田 憲映	他領域からのトピックス ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン 2014 年改訂版	日本耳鼻咽喉科学会会報	119 巻 2 号	81-86	2016
宮脇 義亜, 佐田 憲映, 槇野 博史	新規指定難病としての自己免疫関連腎炎の病態	臨床免疫・アレルギー科	65 巻 1 号	78-82	2016
建部智子, 佐田憲映	特集リウマチ性疾患に使用する免疫抑制剤の使い方: シクロホスファミド	リウマチ科	56 巻 3 号	238-243	2016
渡辺晴樹, 佐田憲映	【自己免疫疾患-Preclinical State から発症・早期診断まで】 ANCA 関連血管炎	医学のあゆみ	258 巻 10 号	951-956	2016
Kobayashi S, Yoshinari T.	A multicenter, open-label, long-term study of three-year infliximab administration in Japanese patients with ankylosing spondylitis.	Mod Rheumatol	Jan;27(1)	142-149	2017
Harabuchi Y, Kishibe K, Tateyama K, Morita Y, Yoshida N, Kunimoto Y, Matsui T, Sakaguchi H, Okada M, Watanabe T, Inagaki A, Kobayashi S, Iino Y, Murakami S, Takahashi H, Tono T.	Clinical features and treatment outcomes of otitis media with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (OMAAV): A retrospective analysis of 235 patients from a nationwide survey in Japan.	Mod Rheumatol	Jan;27(1)	87-94.	2017
Kawasaki A, Hasebe N, Hidaka M, Hirano F, Sada KE, 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, Tsuchiya N.	Protective Role of HLA-DRB1*13:02 against Microscopic Polyangiitis and MPO-ANCA-Positive Vasculitides in a Japanese Population: A Case-Control Study.	PLoS One	May 11;11(5)	e015439 3	2016

Nishizaki Y, Yamagami S, Inoue H, Uehara Y, Kobayashi S, Daida H	Reactive Arthritis Caused by Urinary Tract Infection.	Intern Med	55(9)	1195-8	2016
Hasegawa-Tanaka T, Machida S, Kobayashi S, Naito H	Changes in blood glucose and lipid metabolic parameters after high-carbohydrate diet ingestion in athletes with insulin resistance	Juntendo Medical Journal	62(4)	323-329	2016
小林茂人、木田一成	疾患からみた細胞表面機能分子(第10回) 強直性脊椎炎における IL-23 受容体 付着部に存在する細胞は何か?	分子リウマチ治療	9(4)	195-20	2016
小林茂人、木田一成	【体軸性脊椎関節炎(axial SpA)に関する新たな知見】 Axial SpA の早期診断 non-radiographic axial SpA(nr-axSpA) と undifferentiated SpA(uSpA)	リウマチ科	56(4)	349-35	2016
小林茂人、木田一成	【脊椎関節炎の病態と治療】 強直性脊椎炎に対する生物学的製剤治療 わが国の治験成績を中心に	炎症と免疫	24(5)	413-416	2016
Watanabe-Imai K, Harigai M, Sada KE, Yamamura M, Fujii T, Dobashi H, Amano K, Ito S, Homma S, Kumagai S, Banno S, Arimura Y, Makino H; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.	Clinical characteristics of and risk factors for serious infection in Japanese patients within six months of remission induction therapy for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis registered in a nationwide, prospective, inception cohort study.	Mod Rheumatol.	[Epub ahead of print] PubMed PMID: 27538706.	[Epub ahead of print] PubMed PMID: 27538706.	2016
Ohigashi H, Tamura N, Ebana Y, Harigai M, Maejima Y, Ashikaga T, Isobe M.	Effects of immunosuppressive and biological agents on refractory	J Cardiol.	[Epub ahead of print]	[Epub ahead of	2016

	Takayasu arteritis patients unresponsive to glucocorticoid treatment.		PubMed PMID: 27567177.	[print] PubMed PMID: 27567177.	
Kawasaki A, Hasebe N, Hidaka M, Hirano F, Sada KE, 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, Tsuchiya N.	Protective Role of HLA-DRB1*13:02 against Microscopic Polyangiitis and MPO-ANCA-Positive Vasculitides in a Japanese Population: A Case-Control Study.	PLoS One	11 (5)	e0154393.	2016
Sada KE, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Takasaki Y, Banno S, Sugihara T, Kobayashi M, Usui J, Yamagata K, Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, Sugiyama H, Okada Y, Arimura Y, Matsuo S, Makino H; for Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.	Comparison of severity classification in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study.	Mod Rheumatol.	[Epub ahead of print]	[Epub ahead of print]	2016
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	46 (9)	1152-1161	2016
Yamamoto Y, Offord CP, Kimura G, Kuribayashi S, Takeda H, Tsuchiya S, Shimojo H, Kanno H, Bozic I, Nowak M, Bajzer Z, Dingli D.	Tumor and immune cell dynamics explain the PSA bounce after prostate cancer brachytherapy.	British Journal of Cancer	115 (2)	195-202	2016

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	67	19-28	2016
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	26 (3)	470-471	2016
Miyoshi A, Yamada M, Shida H, Nakazawa D, Kusunoki Y, Nakamura A, Miyoshi H, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A.	Circulating neutrophil extracellular trap levels in well-controlled type 2 diabetes and pathway involved in their formation induced by high-dose glucose.	Pathobiology	83 (5)	243-251	2016
Masuda S, Nakazawa D, Shida H, Miyoshi A, Kusunoki Y, Tomaru U, Ishizu A.	NETosis markers: Quest for specific, objective, and quantitative markers.	Clin Chim Acta	459	89-93	2016
Kusunoki Y, Nakazawa D, Shida H, Hattanda F, Miyoshi A, Masuda S, Nishio S, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A.	Peptidylarginine deiminase inhibitor suppresses neutrophil extracellular trap formation and MPO-ANCA production.	Front Immunol	7	227	2016
Matsuda Y, Hamayasu H, Seki A, Nonaka K, Wang T, Matsumoto T, Hamano Y, Sumikura H, Kumasaka T, Murayama S, Ishizu A, Shimizu A, Sugihara T, Arai T.	Presence of citrullinated histone H3-positive neutrophils in microscopic polyangiitis from the early phase: An autopsy proven case.	Pathol Int	66 (8)	466-471	2016
Sada KE, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Takasaki Y, Banno S, Sugihara T, Kobayashi M, Usui J, Yamagata K, Homma S, Dobasi H, Tsuboi N, Ishizu A,	Comparison of severity classification in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a	Mod Rheumatol	26 (5)	730-737	2016

Sugiyama H, Okada Y, Arimura Y, Matsuo S, Makino H, for Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.	nationwide, prospective, inception cohort study.				
Saito K, Abe A, Kamishima T, Ishikawa H, Wakaki K, Ishizu A.	Relationship between power doppler grade and the pathological blood vessel features in clinically advanced rheumatoid arthritis.	Rheumatol Int	36(12)	1689-1690	2016
Shida H, Nakazawa D, Tateyama Y, Miyoshi A, Kusunoki Y, Hattanda F, Masuda S, Tomaru U, Kawakami T, Atsumi T, Ishizu A.	The presence of anti-lactoferrin antibodies in a subgroup of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis patients and their possible contribution to enhancement of neutrophil extracellular trap formation.	Front Immunol	7	636	2016
Nishioka Y, Yamaguchi M, Kawakami A, Munehiro M, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A.	Type II natural killer T cells that recognize sterol carrier protein 2 are implicated in vascular inflammation in the rat model of systemic connective tissue diseases.	Am J Pathol	187(1)	176-186	2017
Okano T, Takeuchi S, Soma Y, Suzuki K, Tsukita S, Ishizu A, Suzuki K, Kawakami T.	Presence of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies and anti-moesin antibodies in patients with polyarteritis nodosa.	J Dermatol	44(1)	18-22	2017

Yamada M, Kawakami T, Takashima K, Nishioka Y, Nishibata Y, Masuda S, Yoshida S, Tomaru U, Ishizu A.	Establishment of a rat model of thrombosis induced by intravenous injection of anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibody.	Rheumatology	in press		
石津明洋.	[医学用語解説] 好中球細胞外トラップ (NETs) .	炎症と免疫	24(2)	163-165	2016
石津明洋.	特集2: NETsの臨床における意義 NETsと血管炎.	日本血栓止血学会誌	27(1)	42-48	2016
石津明洋.	AYUMI「自己抗体産生機序の新展開」抗好中球細胞質抗体と好中球細胞外トラップ.	医学のあゆみ	256(12)	1209-1213	2016
益田紗季子, 石津明洋.	特集/ANCA関連血管炎—最近の話題—好中球細胞外トラップ.	アレルギーの臨床	36(5)	419-423	2016
石津明洋.	ANCA関連血管炎の病態メカニズム.	日本臨床免疫学会会誌	39(6)	491-496	2016
石津明洋.	ノロウイルス胃腸炎を契機に発症した上腸間膜静脈血栓症.	Modern Physician	37(1)	96	2017
Kawakami T, Shimosaka R, Takeuchi S, Soma Y.	Importance of appropriate location and frequency of biopsy for cutaneous manifestations in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.	Int J Dermatol	55	1388-90	2016
Fujimoto M, Asano Y, Ishii T, Ogawa F, Kawakami T, Kodera M, Abe M, Isei T, Ito T, Inoue Y, Imafuku S, Irisawa R, Ohtsuka M,	Wound/Burn Guidelines Committee. The wound/burn guidelines - 4: Guidelines for the management of skin ulcers	J Dermatol	43	729-57	2016

Ohtsuka M, Kadono T, Kawaguchi M, Kukino R, Kono T, Sakai K, Takahara M, Tanioka M, Nakanishi T, Nakamura Y, Hashimoto A, Hasegawa M, Hayashi M, Fujiwara H, Maekawa T, Matsuo K, Madokoro N, Yamasaki O, Yoshino Y, Le Pavoux A, Tachibana T, Ihn H	associated with connective tissue disease/vasculitis				
Okano T, Takeuchi S, Soma Y, Suzuki K, Tsukita S, Ishizu A, Suzuki K, Kawakami T.	Presence of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies and anti-moesin antibodies in patients with polyarteritis nodosa.	J Dermatol	27	doi: 10.1111/ /1346-8 138.134 91.	2016
Arimura Y, Muso E, Fujimoto S, Hasegawa M, Kaname S, Usui J, Ihara T, Kobayashi M, Itabashi M, Kitagawa K, Hirahashi J, Kimura K, Matsuo S.	Evidence-based clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis 2014.	Clin Exp Nephrol.	20(3)	322-41	2016
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.	40(8)	1747-54	2016
黒田 隆, 猪原 登志子, 向井 久美, 浅田 隆太, 秋山 治彦, 松田 秀一.	患者まで届いている再生医療 特発性大腿骨頭壊死症に対する bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルを用いた低侵襲再生医療.	再生医療.	15(2)	160-166	2016
藤元 昭一, 猪原 登志子.	【ANCA 関連血管炎-最近の話題-】 腎疾患.	アレルギーの臨床.	36(5)	437-441	2016

Sada KE, et al. :	Comparison of severity classification in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study.	Mod Rheumatol	26	730-737	2016
Sakai R, et al. :	Corticosteroid-free treatment of tocilizumab monotherapy for microscopic polyangiitis: a single-arm, single-center, clinical trial.	Mod Rheumatol	21-Apr	1~8	2016
Watanabe-Imai K, et al. :	Clinical characteristics of and risk factors for serious infection in Japanese patients within six months of remission induction therapy for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis registered in a nationwide, prospective, inception cohort study.	Mod Rheumatol	10-Oct	1~6	2016
Oka S, Furukawa H, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Suda A, Tsunoda S, Ito S, Nakamura T, Saisho K, Sano H, Migita K, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S.	Association of human leukocyte antigen alleles with chronic lung diseases in rheumatoid arthritis.	Rheumatology	doi:10.1093/rheumatology/kew025		2016
Furukawa H, Oka S, Kawasak A, Shimada K, Sugii S, Matsushita T, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Kobayashi K, Osada A, Ihata A, Kondo Y, Nagai T, Setoguchi K, Okamoto A, Okamoto A,	Human leukocyte antigen and systemic sclerosis in Japanese: The sign of the four independent protective alleles, DRB1*13:02, DRB1*14:06,	PLoS ONE	11(4)	e015425 5	2016

Chiba N, Suematsu E, Kono H, Katayama M, Hirohata S, Sumida T, Migita K, Hasegawa M, Fujimoto M, Sato S, Nagaoka S, Takehara K, Tohma S, Tsuchiya N.	DQB1*03:01, and DPB1*02:01.				
Kawasaki A, Hasebe N, Hidaka M, Hirano F, 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, Tsuchiya N.	Protective role of HLA-DRB1*13:02 against microscopic polyangiitis and MPO-ANCA positive vasculitides in a Japanese population: a case-control study.	PLoS ONE	11(5)	e015439 3	2016
Hachiya Y, Kawasaki A*, Oka S, Kondo Y, Ito S, Matsumoto, Kusaoi M, Amano H, Suda A, Setoguchi K, Nagai T, Shimada K, Sugii S, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Ohno S, Katayama M, Kono H, Hirohata S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Nagaoka S, Tohma S, Furukawa H, Tsuchiya N.	Association of HLA-G 3' untranslated region polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study.	PLoS ONE	11(6):	e015806 5.	2016
Dang TN, Naka I, Sa-Ngasang A, Anantapreecha S, Wichukchinda N, Sawanpanyalert P, Patarapotikul J, Tsuchiya N, Ohashi J.	Association of BAK1 single nucleotide polymorphism with a risk for dengue hemorrhagic fever.	BMC Med Genet	17	43	2016
Higuchi T, Oka S, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Shimada M, Nishimura H, Tomizawa M, Kikuchi M, Makita F, Yamashita H, Ario K, Yatsushashi H, Tohma S, Kawasaki A, Ohira H, Tsuchiya N, Migita K.	Association of a single nucleotide polymorphism upstream of ICOS with Japanese autoimmune hepatitis type 1.	J Hum Genet	doi: 0.1038/jhg. 2016.155		2016
Oka S, Furukawa H, Shimada K, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S.	Plasma miRNA expression profiles in rheumatoid arthritis associated	BMC Musculoskelet Disord	in press		2017

	interstitial lung disease.				
Furukawa H, Oka S, Tsuchiya N, Shimada K, Hashimoto A, Tohma S, Kawasaki A.	The role of common protective alleles, HLA-DRB1*13, among systemic autoimmune diseases.	Genes Immun	doi: 0.1038/gene .2016.40		2016
川崎綾、土屋尚之	全身性エリテマトーデスの病因-ゲノム解析からの知見.	医学のあゆみ	258(10)	932-937	2016
Kitagori K, Yoshifuji H, Oku T, Sasaki C, Miyata H, Mori KP, Nakajima T, Ohmura K, Kawabata D, Yukawa N, Imura Y, Murakami K, Nakashima R, Usui T, Fujii T, Sakai K, Yanagita M, Hirayama Y, and Mimori T	Cleaved Form of Osteopontin in Urine as a Clinical Marker of Lupus Nephritis	PLoS One	11	e016714 1	2016
Maruyama K, Kawasaki T, Hamaguchi M, Hashimoto M, Furu M, Ito H, Fujii T, Takemura N, Karuppuchamy T, Kondo T, Kawasaki T, Fukasaka M, Misawa T, Saitoh T, Suzuki Y, Martino MM, Kumagai Y, and Akira S	Bone-protective Functions of Netrin 1 Protein	J Biol Chem	291	23854-2 3868	2016
Ishikawa Y, Fujii T, Ishikawa SK, Yukawa N, Hashimoto M, Furu M, Ito H, Ohmura K, and Mimori T	Immunogenicity and Lupus-Like Autoantibody Production Can Be Linked to Each Other along With Type I Interferon Production in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated With Infliximab: A Retrospective Study of a Single Center Cohort	PLoS One	11	e016289 6	2016
Mori M, Hashimoto M, Matsuo T, Fujii T, Furu M, Ito H, Yoshitomi H, Hirose J, Ito Y, Akizuki S, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N,	Cell-contact-dependent activation of CD4+ T cells by adhesion molecules on synovial fibroblasts	Mod Rheumatol		[Epub ahead of print]	2016

Yoshifuji H, Ohmura K, and Mimori T					
Watanabe-Imai K, Harigai M, Sada KE, Yamamura M, Fujii T, Dobashi H, Amano K, Ito S, Homma S, Kumagai S, Banno S, Arimura Y, Makino H, and For the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan	Clinical characteristics of and risk factors for serious infection in Japanese patients within six months of remission induction therapy for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis registered in a nationwide, prospective, inception cohort study	Mod Rheumatol		[Epub ahead of print]	2016
Tsuji H, Ohmura K, Nakashima R, Hashimoto M, Imura Y, Yukawa N, Yoshifuji H, Fujii T, and Mimori T	Efficacy and Safety of Grapefruit Juice Intake Accompanying Tacrolimus Treatment in Connective Tissue Disease Patients	Intern Med	55	1547-1552	2016
Ueda N, Ida H, Washio M, Miyahara H, Tokunaga S, Tanaka F, Takahashi H, Kusuhara K, Ohmura K, Nakayama M, Ohara O, Nishikomori R, Minota S, Takei S, Fujii T, Ishigatsubo Y, Tsukamoto H, Tahira T, and Horiuchi T	Clinical and Genetic Features of Patients With TNFRSF1A Variants in Japan: Findings of a Nationwide Survey	Arthritis Rheumatol	68	2760-2771	2016
Fujita Y, Fujii T, Shimizu H, Sato T, Nakamura T, Iwao H, Nakajima A, Miki M, Sakai T, Kawanami T, Tanaka M, Masaki Y, Fukushima T, Okazaki T, Umehara H, and Mimori T	Isolation of vascular smooth muscle antigen-reactive CD4+ α β Th1 clones that induce pulmonary vasculitis in MRL/Mp-Fas+/+ mice	Cell Immunol	303	50-54	2016
藤井 隆夫	慢性炎症の病態：ANCA 関連血管炎	別冊 BIO Clinica 慢性炎症と疾患 膠原病と慢性炎症	12	64-69	2016

藤井 隆夫	膠原病における自己抗体の臨床的・病因的意義について	和歌山医学	67	50-55	2016
藤井 隆夫	自己抗体の病因的意義	炎症と免疫	24	42-46	2016
Sada KE, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Takasaki Y, Banno S, Sugihara T, Kobayashi M, Usui J, Yamagata K, Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, Sugiyama H, Okada Y, Arimura Y, Matsuo S, Makino H; for Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.	Comparison of severity classification in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. Evidence-based clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis 2014.	Mod Rheumatol	26(5)	730-7	2016
Arimura Y, Muso E, Fujimoto S, Hasegawa M, Kaname S, Usui J, Ihara T, Kobayashi M, Itabashi M, Kitagawa K, Hirahashi J, Kimura K, Matsuo S.	Evidence-based clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis 2014.	Clin Exp Nephrol	20(3)	322-41	2016
藤元 昭一, 猪原 登志子.	【ANCA 関連血管炎-最近の話題-】 腎疾患.	アレルギーの臨床.	36(5)	437-41	2016
藤元 昭一	【急速進行性糸球体腎炎 Update】 ANCA 関連血管炎・腎炎の分類・診断と疫学	医学のあゆみ	257(2)	141-5	2016
Sugino K, Gocho K, Kikuchi N, Shibuya K, Uekusa T, Homma S	Acute exacerbation of combined pulmonary fibrosis and emphysema associated with Hermansky-Pudlak	Respirology Case Reports	4	13-15	2016

	syndrome				
Muramatsu Y, Sugino K, Ishida F, Tatebe J, Morita T, and Homma S	Effect of inhaled N-acetylcysteine monotherapy on lung function and redox balance in idiopathic pulmonary fibrosis	Respir Investig	54	170-178	2016
Urabe N, Ishii Y, Hyodo Y, Aoki K, Yoshizawa S, Saga T, Murayama SY, Sakai K, Homma S, Tateda K	Molecular epidemiologic analysis of a Pneumocystis pneumonia outbreak among renal transplant patients	Clin Microbiol Infect	22	365-371	2016
Bando M, Yamauchi H, Ogura T, Taniguchi H, Watanabe K, Azuma A, Homma S and Sugiyama Y	Clinical experience of the long-term use of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis	Intern Med	55	443-448	2016
Urabe N, Sakamoto S, Nakamura Y, Gocho K, Ishiwatari T, Homma S	Successful everolimus treatment of renal angiomyolipoma and lymphangiomyomatosis	A case report. Toho J Med	2	26-29	2016
Sugino K, Nakamura Y, Muramatsu Y, Hata Y, Shibuya K, Homma S	Analysis of blood neutrophil elastase, glutathione levels and pathological findings in postoperative acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with lung cancer: Two case reports	MOLECULAR AND CLINICAL ONCOLOGY	5	402-406	2016
Otsuka H, Sugino K, Hata Y, Makino T, Koezuka S, Isobe K, Tochigi N, Shibuya K, Homma S	Clinical features and outcomes of patients with lung cancer as well as combined pulmonary fibrosis and emphysema	MOLECULAR AND CLINICAL ONCOLOGY	5	273-278	2016

Sada KE, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Takasaki Y, Banno S, Sugihara T, Kobayashi M, Usui J, Yamagata K, Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, Sugiyama H, Okada Y, Arimura Y, Matsuo S, Makino H	Comparison of severity classification in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study	Mod Rheumatol	11	1-8	2016
Watanabe-Imai K, Harigai M, Sada K, Yamamura M, Fujii T, Dobashi H, Amano K, Ito S, Homma S, Kumagai S, Banno S, Arimura Y, Makino H, and For the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan	Clinical characteristics of and risk factors for serious infection in Japanese patients within six months of remission induction therapy for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis registered in a nationwide, prospective, inception cohort study	Mod Rheumatol		1-6	2016
Kondoh S, Chiba H, Nishikiori H, Umeda Y, Kuronuma K, Otsuka M, Yamada G, Ohnishi H, Mori M, Kondoh Y, Taniguchi H, Homma S, Takahashi H	Validation of the Japanese disease severity classification and the GAP model in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis	Respir Investig	54	327-333	2016
Yoshizawa T, Sugino K, Shibuya K, Uekusa T, Homma S	Fibrocellular non-specific interstitial pneumonia with favourable prognosis in clinically amyopathic dermatomyositis	Respirology Case Reports	4		2016
Sano G, Itagaki T, Ishiwada N, Matsubara K, Iwata S, Nakamori Y, Matsuyama K, Watanabe K, Ishii Y, Homma S and Tateda K	Characterization and evaluation of a novel immunochromatographic assay for pharyngeal Mycoplasma pneumoniae ribosomal protein L7/ L12 antigens	Journal of Medical Microbiology	65	1-6	2016

Furuya K, Sakamoto S, Takai Y, Sato N, Matsumoto K, Homma S	Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia after nonpulmonary surgery under general anesthesia: a retrospective study	SARCOIDOSIS VASCULITIS AND DIFFUSE LUNG DISEASES	33		2016
Isobe K, Kakimoto A, Mikami T, Kaburaki K, Kobayashi H, Yoshizawa T, Makino T, Otsuka H, Sano GO, Sugino K, Sakamoto S, Takai Y, Tochigi N, Iyoda A, Homma S	Association of BIM Deletion Polymorphism and BIM- γ RNA Expression in NSCLC with EGFR Mutation	Cancer Genomics Proteomics	13	475-482	2016
Ota H, Sugino K, Uekusa T, Takemura T, Homma S	An autopsy case of refractory pulmonary hypertension with sarcoidosis	Respir Investig	54	490-493	2016
Kurosawa T, Sugino K, Isobe K, Hata Y, Fukasawa Y, Homma S	Primary malignant pericardial mesothelioma with increased serum mesothelin diagnosed by surgical pericardial resection: A case report	Molecular and Clinical Oncology	5	553-556	2016
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	20(5)	703-711	2016
岩田恭宜・和田隆志	腎疾患とマクロファージ	医学のあゆみ	259(5)	518-523	2016
坂井宣彦・和田隆志	免疫抑制薬による腎障害	日本腎臓学会誌	58(7)	1073-1078	2016
北川清樹・和田隆志	【糸球体と感染症】ANCA 関連腎炎	腎と透析	81(4)	549-553	2016

Kusaoi M, Yamaji K, Ishibe Y, Murayama G, Nemoto T, Sekiya F, Kon T, Ogasawara M, Kempe K, Tamura N, Takasaki Y	Separation of Circulating MicroRNAs Using Apheresis in Patients With Systemic Lupus Erythematosus	Ther Apher Dial	20	48-353	2016
Yamada Y, Nozawa K, Nakano S, Mitsuo Y, Hiruma K, Doe K, Sekigawa I, Yamanaka K, Takasaki Y	Antibodies to microtubule-associated protein-2 in the cerebrospinal fluid are a useful diagnostic biomarker for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus	Mod Rheumatol	26	562-568	2016
Hachiya Y, Kawasaki A, Oka S, Kondo Y, Ito S, Matsumoto I, Kusaoi M, Amano H, Sudo A, Setoguchi K, Nagai T, Shimada K, Sugii S, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Ohno S, Katayama M, Kono H, Hirohata S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Nagaoka S, Tohma S, Furukawa H, Tsuchiya N	Association of HLA-G3' Untranslated Region Polymorphisms with Systemic Lupus Erythematosus in a Japanese Population: A Case-Control Association Study	PLoS ONE	10	371	2016
Sada KE, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Takasaki Y, Banno S, Sugihara T, Kobayashi M, Usui J, Yamagata K, Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, Sugiyama H, Okada Y, Arimura Y, Matsuo S, Makino H	Comparison of severity classification in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study	Mod Rheumatol	26	730-797	2016
Tsuru T, Tanaka Y, Kishimoto M, Saito K, Yoshizawa S, Takasaki Y, Miyamura T, Niino H, Morimoto S, Yamamoto J, Lledo-Garcia R, Shao J, Tatematsu S, Togo O, Koike T	Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of epratuzumab in Japanese patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: Results from a phase 1/2 randomized study	Mod Rheumatol	26	87-93	2016

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
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
高崎芳成	関節リウマチの検査・診断	医学と薬学	74	11-18	2016
高崎芳成	全身性エリテマトーデス	Clinical Study	37	41-48	2016
高崎芳成	SLEに伴う血管炎. よくわかる中枢神経系血管炎	Clinical Neuroscience	24	572-574	2016

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、北原光夫	今日の治療指針	医学書院	東京	2016	471-472
中岡良和	炎症性シグナルによる肺高血圧症の病態形成機構.	協和企画	循環器病研究の進歩	協和企画	大阪	2016	74-80
中岡良和	冠動静脈形成の分子機構.	小室一成、佐地勉、坂田隆造、赤坂隆史	Annual Review 2016 循環器	中外医学社	東京	2016	30-37
宮崎龍彦	2. ANCA 関連血管炎の病理組織	有村義宏、針谷正祥、本間栄、山縣邦弘	ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017	診断と治療社	東京	2017	付録 4-7
駒形嘉紀	ANCA 関連血管炎一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
Oharaseki T, Yokouchi Y, Enomoto Y, Takahashi K.	Histopathology of Coronary Arteritis in Acute Kawasaki Disease and Murine Systemic Vasculitis Induced byCandida AlbicansCell Wall Polysaccharide.	Saji T et al.	Kawasaki Disease. Current Understanding of the Mechanism and Evidence-Based Treatment.	Springer Japan	Japan	2016	pp11-16
Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y,	Histopathological Characteristics of Noncardiac Organs in Kawasaki Disease.	Saji T et al.	Kawasaki Disease. Current Understanding of the Mechanism and	Springer Japan	Japan	2016	pp17-22

Enomoto Y.			Evidence-Based Treatment.				
小林茂人	脊椎関節炎	福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針 2017	医学書院	東京	2017	845-846
小林茂人	脊椎関節炎	福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針 2017 ポケット版	医学書院	東京	2017	845-846
針谷 正祥	VII 害について	有森義宏、本間栄、丸山彰一	ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017	診断と治療社	東京	2017	39-41
針谷 正祥	XI モニタリングと監査	有森義宏、本間栄、丸山彰一	ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017	診断と治療社	東京	2017	45
針谷 正祥	XII 診療ガイドラインの改訂	有森義宏、本間栄、丸山彰一	ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017	診断と治療社	東京	2017	45
菅野祐幸, 神應太朗, 樋口 誠	好酸球増多症と MPO-ANCA 陽性を示し急激な肝障害をきたした 60 歳代男性.	青笹克之, 菅野祐幸, 長沼廣, 松原 修, 手島伸一, 中塚伸一, 岡 一雅, 谷本昭英	臨床病理検討会の進め方・活かし方-CPC の作法-	中山書店	東京	2016	127-134
石津明洋, 外丸詩野, 堀田哲也.	顕微鏡的多発血管炎の再燃に対するリツキシマブ投与後に, 呼吸不全で死亡した女性.	青笹克之・菅野祐幸	臨床病理検討会の進め方・活かし方 CPC の作法	中山書店	東京	2016	pp7-24
川上 民裕	Sweet 病	片山一朗、浅井俊弥、岩月啓氏、横関博雄	特別号「皮膚疾患ペディア」	日本医師会	東京	2016	148
川上 民裕	蕁麻疹様血管炎	片山一朗、浅井俊弥、岩月啓氏、横関博雄	特別号「皮膚疾患ペディア」	日本医師会	東京	2016	159

川上 民裕	多発血管炎性肉芽腫症 (Wegener 肉芽腫症)	片山一朗、浅井俊弥、岩月啓氏、横関博雄	特別号「皮膚疾患ペディア」	日本医師会	東京	2016	160
川上 民裕	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss 症候群)	片山一朗、浅井俊弥、岩月啓氏、横関博雄	特別号「皮膚疾患ペディア」	日本医師会	東京	2016	161
川上 民裕	IgA 血管炎 (Henoch-Schönlein 紫斑病)	片山一朗、浅井俊弥、岩月啓氏、横関博雄	特別号「皮膚疾患ペディア」	日本医師会	東京	2016	164
川上 民裕	口腔粘膜アフタ、粘膜苔癬など	片山一朗、浅井俊弥、岩月啓氏、横関博雄	特別号「皮膚疾患ペディア」	日本医師会	東京	2016	307-308
Tsuchiya N, Kawasaki A. .	Genetics of Systemic Sclerosis	Takehara K, Kuwana M and Fujimoto M	Systemic Sclerosis: Basic and Translational Research	Springer	Tokyo	2016	81-92
土屋尚之	ヒトゲノム解析からみた全身性エリテマトーデスの病因.	田中良哉	最新医学別冊「診断と治療の ABC 118 全身性エリテマトーデス」	最新医学社	大阪	2016	32-43
八谷有紀、古川宏、土屋尚之	遺伝因子	佐藤伸一	強皮症の基礎と臨床	医薬ジャーナル社	大阪	2016	60-69
藤井 隆夫		伊藤 宣	膠原病	ミネルヴァ書房	京都	2016	
藤井 隆夫	全身症状 (発熱を中心に)	上阪 等	膠原病・リウマチ・アレルギー ー 研修ノート	診断と治療社	東京	2016	182-184
杉野圭史、本間栄 (分担)	IPF の今後の治療はどうなるのか? Nintedanib, Pirfenidon, NAC はどの	一ノ瀬正和、井上義一、舘田一	EBM 呼吸器疾患の治療 2016-2017	中外医学社	東京	2016	106-110

	ように使うべきか?	博、弦間昭彦					
本間 栄 (分担)	特発性肺線維症	杉山幸比古、門田淳一、弦間昭彦	呼吸器疾患最新の治療 2016-2018	南江堂	東京	2016	288-292
高崎芳成	全身性エリテマトーデス	根本英一	病気とくすり増刊号	南山堂	東京	2016	237-241
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	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	2015	36-43

V. プログラム・抄録

血管炎関連3班合同班会議

【厚労省難治性血管炎に関する調査研究班】

【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】

【AMED：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】

平成28年度 第1回班会議 プログラム

平成28年7月1日（金）

開会の辞

9：00－9：05

研究代表者 有村義宏

厚労省難治性血管炎に関する調査研究班

1. 厚労省健康局難病対策課基調講演

9：05－9：20

厚労省健康局難病対策課

2. 研究班の活動報告

9：20－9：40

研究代表者 有村義宏

3. 分科会活動報告

I. 中・小型血管炎臨床分科会

9：40－10：10

分科会長 針谷正祥

II. 大型血管炎臨床分科会

10：10－10：30

分科会長 磯部光章

III. 国際協力分科会

10：30－10：50

分科会長 藤元昭一

IV. 臨床病理分科会

10：50－11：10

分科会長 石津明洋

V. 横断協力分科会

11：10－11：30

分科会長 高崎芳成

4. 各分科会会議

11：30－12：10

中・小型血管炎臨床分科会 601 会議室

大型血管炎臨床分科会 603 会議室

国際協力分科会 604 会議室

臨床病理分科会 608 会議室

横断協力分科会 609 会議室

～ お 昼 休 憩 ～

12：10－13：00

※尚、昼食時に603会議室にて「血管炎登録・ガイドライン作成・普及推進委員会」

(研究代表者・各分科会長・事務局)を開催いたします。

AMED 血管炎関連研究班報告

・基調講演

13:20～13:35

AMED:戦略推進部 難病研究課 中村 勝

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

1. 研究班の活動報告

13:35～13:45

研究開発代表者 有村義宏

I. AAV のリサーチアジェンダの検討 年度計画・進捗報告

13:45～13:53

長坂憲治・本間 栄

II. AAV 寛解基準の検討 年度計画・進捗報告

13:53～14:01

佐田憲映・和田隆志

III. AAV コホート研究における有効性 年度計画・進捗報告

14:01～14:21

佐田憲映・本間 栄・和田隆志・針谷正祥

IV. AAV の肺画像解析 年度計画・進捗報告

14:21～14:33

本間 栄

V. PEXIVAS 試験 年度計画・進捗報告

14:33～14:41

藤元昭一

VI. RemIRIT 研究 年度計画・進捗報告

14:41～14:49

長坂憲治

VII. AAV における健康関連 QoL 年度計画・進捗報告

14:49～14:57

勝又康弘

VIII. AAV における医療経済学的検討 年度計画・進捗報告

14:57～15:05

田中榮一

IX. 戦略的病因・病態解析分科会オーバービューと進捗報告

15:05～15:20

石津明洋

X. 大型血管炎の病因・病態解析 進捗報告

15:20～15:30

磯部光章

XI. 血管炎の感受性遺伝子解析 進捗報告

15:30～15:40

土屋尚之

XII. 血管炎の分子基盤解析 進捗報告

15:40～15:50

宮崎龍彦

XIII. 血管炎の細胞障害機序解析 進捗報告

15:50～16:00

駒形嘉紀

XIV. 血管炎の自己抗体解析 進捗報告

16:00～16:10

川上民裕

2. 事務局より連絡

16:10～16:15

駒形嘉紀

AMED : 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

1. 研究班全体の平成 28 年度活動計画・進捗報告
16 : 30 - 16 : 45
研究開発代表者 針谷正祥
2. 研究開発活動報告
 - I. 顕微鏡的多発血管炎および多発血管炎性肉芽腫症に対するトシリズマブの医師主導治験準備 年度計画・進捗報告
16 : 45 - 17 : 05
針谷正祥・堤野みち
 - II. 大規模プロテオーム解析による新規活動性マーカーと治療標的蛋白の探索
年度計画・進捗報告
17 : 05 - 17 : 13
長谷川 均
 - III. マルティプレックス解析による治療標的分子同定 年度計画・進捗報告
17 : 13 - 17 : 21
堤野みち
 - IV. 包括的ゲノム情報に基づくシーズ探索 年度計画・進捗報告
17 : 21 - 17 : 29
土屋尚之
 - V. 網羅的遺伝子発現情報による治療反応性予測 年度計画・進捗報告
17 : 29 - 17 : 37
石津明洋
 - VI. 網羅的遺伝子発現解析と bioinformatics による新規分子標的の探索
年度計画・進捗報告
17 : 37 - 17 : 45
竹内 勤
 - VII. 好中球細胞外トラップ (NETs) を標的とする新規治療開発
年度計画・進捗報告
17 : 45 - 17 : 53
石津明洋
 - VIII. Lactoferrin (Lf) 由来ペプチドを用いた NETs 制御による新規治療開発
年度計画・進捗報告
17 : 53 - 18 : 01
平橋淳一
- 閉会の辞
18 : 01 - 18 : 05
研究開発代表者 針谷 正祥

難治性血管炎に関する調査研究班

中・小型血管炎臨床分科会報告

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 リウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 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
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	北海道大学病院内科 II
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

研究協力者

板橋美津世	東京女子医科大学第四内科
臼井 丈一	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
小川 法良	浜松医科大学第三内科
川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・展開医療科学講座
川口 鎮司	東京女子医科大学リウマチ膠原病内科
川嶋 聡子	杏林大学第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科
栗原 泰之	聖路加国際病院放射線科
黒崎 敦子	公益財団法人結核予防会複十字病院・放射線診断科
小松田 敦	秋田大学医学部血液・腎臓・リウマチ内科
竹田 慎一	黒部市民病院
田中 良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座
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
中野 正明	新潟大学医学部 保健学科 臨床生体情報学
中屋 来哉	岩手県立中央病院腎臓内科
長坂 憲治	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座
難波 大夫	名古屋市立大学大学院医学研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学

南郷 栄秀	公益社団法人地域医療振興協会東京北医療センター 総合診療科
萩野 昇	帝京大学ちば総合医療センター 血液・リウマチ内科
林 太智	筑波大学医学医療系内科膠原病・リウマチ・アレルギー
原 章規	金沢大学 医薬保健研究域医学系 未来医療研究人材養成拠点形成事業
坂東 政司	自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門
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
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
神田 隆	山口大学大学院医学系研究科神経内科学
岸部 幹	旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
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
谷口 正実	国立病院機構相模原病院 臨床研究センター
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臓内科
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
原渕 保明	旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

- A. 研究目的：中・小型血管炎の主要疾患である抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎（AAV）（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）は、血清中の ANCA 出現と多臓器病変を特徴とする難治性再発性疾患であり、複数科の専門家がその診断・治療に携わっている。難治性血管炎に関する調査研究班は昨年度までに、AAV に関連する 2 班と共同で、「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」を作成・改訂し、全国レベルでの診断・治療の標準化に寄与してきた。AAV 患者のアウトカムをさらに向上させるために、当分科会は最新の診療ガイドライン作成手法である GRADE 法にもとづき新たな「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」を作成することを目的に研究を進めてきた。今年度はガイドラインの完成・出版を目的として研究を実施する。
- B. 方 法：今回作成する診療ガイドラインは 2 つのパート（パート 1、パート 2）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、パート 1 として難治性血管炎に関する調査研究班中・小型血管炎臨床分科会が作成中である。さらに、AAV の全体を対象とする総説形式のパート 2 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 班合同で作成中である。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。
- C. 結 果：パート 1 では、3 個のクリニカルクエスチョンを立て、推奨文案を作成した。クリニカルクエスチョンとして、CQ1 AAV の寛解導入治療はどのようなレジメンが有用か、CQ2 重篤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、を検討した。パート 1 およびパート 2 の執筆を依頼し、原稿を回収・

整理中である。

- 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。
- E. 結 論：最新の診療ガイドライン作成手法にもとづき新たな「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」の完成・出版に向けて作業を進める。

難治性血管炎に関する調査研究班
大型血管炎臨床分科会報告

- 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 赤澤 宏（東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 講師）
小室一成（東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授）
杉原毅彦（東京都健康長寿医療センター 膠原病リウマチ科 医長）
種本和雄（川崎医科大学心臓血管外科 教授）
中岡良和（大阪大学大学院 医学系研究科循環器内科学講座 助教(学内講師)）
長谷川均（愛媛大学大学院医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学 准教授）
岡崎貴裕（聖マリアンナ医科大学 リウマチ膠原病アレルギー内科 病院教授）
吉藤 元（京都大学大学院医学研究科 臨床免疫学 院内講師）
内田治仁（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 CKD・CVD 地域連携・
心腎血管病態解析学講座 准教授）
- 研究協力者 井上芳徳（東京医科歯科大学総合外科学 准教授）
重松邦広（国際医療福祉大学三田病院血管外科 教授）
宮田哲郎（山王病院・山王メディカルセンター血管病センター 血管病センター長）
渡部芳子（川崎医科大学生理学1 特任講師）

- A. 研究目的：高安動脈炎や巨細胞性動脈炎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。
- B. 方法と結果：疫学調査は、前向き研究と後ろ向き研究を同時期に施行している。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(巨細胞性動脈炎)と大阪大学(高安動脈炎)がしている。血清・血漿のサンプルの収集も施行している。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。高安動脈炎200例、および巨細胞性動脈炎200例の登録を目標としている。
- 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。前年度から2ヵ年度の予定でガイドライン改訂作業を行っている。
- C. 結果：現時点で前向き研究、後ろ向き研究共に34施設で倫理委員会承認を得て参加表明がある。現在前向き22症例、後ろ向き187症例が登録されている。高安動脈炎は94例、巨細胞性動脈炎は93例である。合同研究班ガイドライン改訂は、既に1次原稿の収集が終わり、改訂作業に入っている。今後草稿の確定、外部評価、最終的な編集作業を経て、2016年度中の完成を目指す。
- D. 考察：後ろ向き研究は、短期間で多くの症例を集めることができるものの、症例に偏りがみられる可能性がある。一方前向き研究では、バイアスは少ないものの、症例を集めるのに長時間要する。そのため、大型血管炎に関するエビデンスを収集する上で両者を組み合わせることが重要で

あり、本研究では前向き研究と後ろ向き研究を同時期に施行する。今後ガイドラインを作成していくにあたり、大型血管炎ではこれまでのエビデンスの蓄積が十分ではないため、Minds-GRADEを用いたシステマティック・レビューは困難であると考えられる。

- E. 結論：今後症例を順次登録していく予定である。また、多くの施設の参加を募っていく。ガイドライン改定についても、完成を目指して作業を継続する。

厚労省難治性血管炎に関する調査研究班
国際協力分科会報告

研究分担者：

藤元昭一 宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座 教授 (分科会長)
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 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 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

研究協力者：

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
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 田府興風会医学研究所附属北野病院腎泌尿器科センター腎臓内科 研究員
内田俊也 帝京大学医学部内科学講座腎臓グループ/研究室 教授
河野肇 帝京大学医学部内科学講座リウマチ・膠原病グループ/研究室 准教授
塚本達雄 田府興風会医学研究所附属北野病院腎泌尿器科センター腎臓内科 部長
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
遠藤修一郎 京都大学大学院医学研究科腎臓内科学 助教

A. 研究目的：

本分科会では、医療の標準化をめざした診療ガイドラインの作成とその根拠となるエビデンス構築に貢献することを目的に、以下の国際的なプロジェクト研究が進行中である。また、欧米の血管炎会議へ班員が参加して、班全体での情報の共有を図る。

B. 方法：

(1) DCVAS (ACR/EULAR endorsed study to Development Classification and diagnostic criteria for primary systemic Vasculitits) (欧州リウマチ学会/米国リウマチ学会主導による原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための研究)：国際会議へ出席し、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) 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 日英比較研究：日本の参加施設募集を本分科会あるいは研究班全体に諮り、運営委員会を設けて症例を収集にする。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 試験 (An international, open label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis, RITAZAREM) (再発性 ANCA 関連血管炎 (AAV) の寛解維持療法におけるリツキシマブとアザチオプリンを比較する、オープンラベル、ランダム化国際共同試験)：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. 結 果：

(1) 2011年1月から本研究がはじまり、中途に試験期間延長が行われたが、2017年12月で終了予定となっている。2016年3月の時点では、世界129施設から、5957症例の登録に至っている。日本からは18施設、207症例の登録がなされている。目標は3500症例であったが、主要6疾患のうちの結節性動脈周囲炎、高安動脈炎と対照例の登録例が不足している。

不足症例の収集とともに、目標症例数に達した疾患 (MPA, GPA, EGPA) の分類クライテリア作成を目的に、expert panel review が始まっている。今後、分類と診断基準の作成が行われ、様々な観点からのサブ解析も行われる予定である。

(2) EUVAS との共同研究として、前回の榎野班において MPA の日欧比較を行い phenotype や生命予後、腎予後を比較したのに引き続き、今回の有村班では GPA の日欧比較を行っている。

中小型血管炎の臨床研究分科会の協力のもと本研究班内から16施設 (膠原病内科7、腎臓3、腎・膠原病2、膠原病・呼吸器1、呼吸器1、耳鼻科1) に参加して頂き、コントロールは Cambridge 大学のコホートとした。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。

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。

(3) 本試験は再発 ANCA 関連血管炎の寛解維持療法における、リツキシマブのアザチオプリンに対する優位性を確認することを目的とし、割付けから再発までの期間を評価する。2013年4月より全世界多地域約60施設、目標登録数190例、目標割付数160例として試験開始された。本試験は EUVAS と VCRC による共同研究であり、日本では2013年5月に本分科会を中心に日本の RITAZAREM 参画について検討を開始し、試験組織を立ち上げた (RITAZAREM-JP グループ代表者：宮崎大学・藤元昭一)。2013年8月に RITAZAREM-JP キックオフミーティングを行い、国内7施設による国際多地域共同試験として実施準備を開始した。2013年12月に、中央スポンサー、日本側スポンサー、日本側 Lead Site の三者間で共同研究覚書締結、臨床研究保険加入契約、2014年2月に ICH-GCP 準拠での各種手順書の整備、国内予定全施設 FWA 登録の完了が確認された。2014年11月までに宮崎大学、北野病院、千葉大学、岡山大学、帝京大学、杏林大学、東京都健康長寿医療センターでの倫理委員会承認、各種手続きが完了し、施設登録が完了し、同月に日本からの第1例目が登録された (千葉大学)。

2015年8月に計画書が v3.0 に変更され英国中央 IRB で2015年10月末承認、日本においても2016年1-5月に計画書変更対応を行い各実施医療機関倫理委員会への変更申請を行っている。承認ランダ

ム割付数が少なくとも 160 例に達するまで被験者登録を継続することとし、登録総数は 190 例程度と見込まれる。

2016 年 3 月までの集計では、世界 38 施設（英 11, 米 10, 加 2, 豪 3, 新 2, 瑞 1, 伊 1, チェコ 1, 日本 7）で試験開始され、世界全体で 165 例の被験者が登録され、135 例がランダム化ポイントに到達している。日本からは 7 施設より 5 例（千葉大学 3 例, 杏林大学 2 例）が登録され、4 例がランダム化されている（ランダム化前脱落 1 例）。安全性情報につき定期的に報告管理している。日本からは現時点までに 3 例に 4 事象の重篤有害事象報告を行っているが、重篤未知副作用の出現はない。

D. 考察・結論：

（1）わが国からもある一程度の症例数の登録がなされ、国際的な血管炎の分類・診断に関する検討に加わっていけることは意義深いと考えられる。来年 12 月までの不足疾患の症例登録と、今後の国際的な会議での本研究の進展が期待される。

（2）GPA の phenotype や生命予後、腎予後などに関し、日英のデータを国際共同研究として直接比較することにより、差異が明らかとなってきた。ANCA 関連血管炎における地域差を明らかにすることは、異なる地域からの研究成果の解釈や進行中・今後の国際共同試験にとって重要と思われる。

（3）様々なハードルを越えて、わが国からも多施設がこの分野の国際共同臨床試験へ参加し、ある程度の症例数の登録がなされていることは、意義深いと考えられる。目標数までの更なる症例登録と、国際事務局との連絡を取りながらの研究進展が今後必要であろう。

**難治性血管炎に関する調査研究班
臨床病理分科会報告**

分科会長	石津明洋（北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学/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/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/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/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/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）

- 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. 方法：
1. 血管炎診療の臨床病理に関する Clinical Question を設定し、Systematic Review による解析を行う。その結果を ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン改訂に反映させる。
 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し、運用する。
 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。
- C. 研究結果：
1. CQ1) わが国の ANCA 関連血管炎患者について、Berdn 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？
→ 有益である。ただし、Berdn 分類の mixed type の診断には慎重を要する。
CQ2) PR3-ANCA 陽性 MPA/GPA と MPO-ANCA 陽性 MPA/GPA の臓器障害の程度に違いがあるか？
→ 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。
 2. 『血管炎病理診断コンサルテーションシステム』を構築し、試行した。
 3. 『ウェブ版血管炎病理アトラス』を作成し、公開へ向けて校正作業を行った。
- D. 考察（進捗）：

1. ガイドライン改訂作業が進行中。
 2. 現在までに2症例を実施。運用にあたっての問題点を洗い出し、システムの改善を図る。
 3. 分科会および執筆者による校正作業が終了後、班員より意見聴取を行う。班員からの意見を反映させて、年内の公開を目指す。
- E. 結論：研究は計画に従い順調に実施されており、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ための施策が整いつつある。

難治性血管炎に関する調査研究班 横断協力分科会報告

題目：ガイドラインの評価・検討と普及を目指して

研究分担者（五十音順、 ◎分科会長）

◎高崎芳成（順天堂大学膠原病内科学講座 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 併任（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 併任（筑波大学医学医療系分子遺伝疫学 教授）

藤井隆夫（京都大学大学院医学研究科 リウマチ性疾患制御学講座 特定教授）

本間 栄 併任（東邦大学 医療センター大森病院 呼吸器内科 教授）

研究協力者

野澤和久（順天堂大学膠原病内科 准教授）

原渕保明 併任（旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授）

【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を目的とする。そのために、各分科会で検討されたガイドラインを定期的に評価しながら、血管炎診療に関連する学会（日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本呼吸器学会、日本皮膚科学会、etc）ならびに厚生省進行性腎障害研究班など他の研究班の専門機関に諮問し、その意見を統合して各分科会に報告する業務を実践する。さらに上述の関連学会と協力しながら、策定されたガイドラインを一般医ならびに国民に広く普及させることを目的に、広報活動を行う。また、この活動の一環として新診療ガイドラインの普及を目指した各関連学会の年次総会内における特別講演もしくはシンポジウムの企画や講演会の開催を要請することも行う。また、難治性血管炎に関する調査研究班のホームページを作成し、研究班の活動およびそこで策定されたガイドラインを一般医ならびに国民に広く普及させることも行う。

【方法】

- 1) AAVの診療機会が多い日本リウマチ学会、日本呼吸器学会、日本腎臓学会の3学会を通じて11月中旬から評議員にメールを送付し、Web上でアンケート調査を行なう。
- 2) 上記の医師が診療しているAAVの患者数、GLの使用状況、また所属している診療科によりAAVの診療に対する考え方が異なっているかを調べた。
- 3) 各領域の専門医に依頼し、当研究班のホームページ上に対象疾患の一般臨床医家および患者向けの疾患説明ページを作成する
- 4) 当研究班と日本リウマチ学会による共同シンポジウムを開催する。

【結果】

- 1) 11月28日までに196名から回答を頂いた。内訳は大学病院医師116名、一般病院医師70名、診療所医師7名、その他3名、診療科はリウマチ・膠原病内科92名、腎臓内科61名、呼吸器内科30名、その他13名であった。最も参考にされているGLとしては、厚労省AAV診療GL2014が最多(63.4%)であった。なお診療に際し、他科と相談したことのある医師は157名(80.1%)で、そのうち他科と意見が異なると感じていた医師は117名(74.5%)であった。今回はその最終結果をまとめて報告する。
- 2) 分科会よりより依頼した当調査研究班のホームページ上における対象疾患の一般臨床医および患者向けの疾患説明ページの作成の作成状況、ならびにその内容について報告する。
- 3) 広報活動の一貫として第60回日本リウマチ学会総会において、学会と当研究班の共同をシンポジウムを開催したが、その経過について報告する。

【血管炎関連3班合同班会議】

厚労省：難治性血管炎に関する調査研究班

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

AMED：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

平成28年度 第2回 血管炎関連3班合同班会議 プログラム

期日：平成28年12月9日（金）

場所：都市センターホテル

開会の辞

9：00－9：05
有村義宏（杏林大学）

厚労省難治性血管炎に関する調査研究班

1. 厚生労働省より基調講演

9：05－9：20
厚生労働省 健康局疾病対策課

2. 研究班の活動報告

9：20－9：40
研究代表者 有村義宏（杏林大学）

3. 分科会活動報告

I. 中・小型血管炎臨床分科会

9：40－10：00
分科会長 針谷正祥（東京女子医科大学）

II. 国際協力分科会

10：00－10：20
分科会長 藤元昭一（宮崎大学）

III. 大型血管炎臨床分科会

10：20－10：40
分科会長 磯部光章（東京医科歯科大学）

IV. 臨床病理分科会

10：40－11：00
分科会長 石津明洋（北海道大学）

V. 横断協力分科会

11：00－11：20
分科会長 高崎芳成（順天堂大学）

4. AMED 戦略推進部より基調講演

11：20～11：35
難病研究課 中村 勝

5. 各分科会会議

11：35－12：15

中・小型血管炎臨床分科会（BVAS レクチャー）：601 会議室、大型血管炎臨床分科会：603 会議室
国際協力分科会：604 会議室、臨床病理分科会：608 会議室、横断協力分科会：609 会議室

～ お 昼 休 憩 ～

12：15－13：15

※尚、昼食時に604 会議室にて「血管炎登録・ガイドライン作成・普及推進委員会」

（研究代表者・各分科会長・事務局）を開催いたします。

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

- | | |
|--------------------------------|---------------------|
| 1) 研究班の活動報告 | 13:15-13:35 |
| | 研究開発代表者 有村義宏 |
| 2) 戦略的臨床研究分科会進捗報告 | 分科会長 針谷正祥 |
| Ⅰ. AAV のリサーチアジェンダの検討 年度計画・進捗報告 | 13:35-13:45 |
| | 長坂憲治・本間 栄 |
| Ⅱ. AAV コホート研究における有効性 進捗報告 | 13:45-14:05 |
| | 佐田憲映・本間 栄・和田隆志・針谷正祥 |
| Ⅲ. AAV の肺画像解析 進捗報告 | 14:05-14:15 |
| | 本間 栄 |
| Ⅳ. PEXIVAS 試験 進捗報告 | 14:15-14:25 |
| | 藤元昭一 |
| Ⅴ. RemIRIT 研究 進捗報告 | 14:25-14:35 |
| | 長坂憲治 |
| Ⅵ. AAV における健康関連 QoL 進捗報告 | 14:35-14:45 |
| | 勝又康弘 |
| Ⅶ. AAV における医療経済学的検討 年度計画・進捗報告 | 14:45-14:55 |
| | 田中榮一 |
| 3) 戦略的病因・病態研究分科会進捗報告 | 分科会長 石津明洋 |
| Ⅰ. 大型血管炎の病因・病態解析 進捗報告 | 14:55-15:05 |
| | 磯部光章 |
| Ⅱ. 血管炎の感受性遺伝子解析 進捗報告 | 15:05-15:15 |
| | 土屋尚之 |
| Ⅲ. 血管炎の分子基盤解析 進捗報告 | 15:15-15:25 |
| | 宮崎龍彦 |
| Ⅳ. 血管炎の細胞障害機序解析 進捗報告 | 15:25-15:35 |
| | 駒形嘉紀 |
| Ⅴ. 血管炎の自己抗体解析 進捗報告 | 15:35-15:55 |
| 1) 血管炎の自己抗体解析 | 川上民裕 |
| 2) 血管炎の自己抗体解析 ー抗 NETs 抗体の存在と意義 | 石津明洋 |
| 4) 事務局より連絡 | 15:55-16:00 |
| | 駒形嘉紀 |

AMED : 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

1. 研究班全体の進捗報告 16 : 00 – 16 : 10
研究開発代表者 針谷正祥

2. 研究開発活動報告
 - I. 顕微鏡的多発血管炎および多発血管炎性肉芽腫症に対するトシリズマブの医師主導治
験準備 進捗報告 16 : 10 – 16 : 30
針谷正祥・堤野みち

 - II. 大規模プロテオーム解析による新規活動性マーカーと治療標的蛋白の探索 進捗報告
16 : 30 – 16 : 40
長谷川 均

 - III. 包括的ゲノム情報に基づくシーズ探索 進捗報告
16 : 40 – 16 : 50
土屋尚之

 - IV. 網羅的遺伝子発現解析と bioinformatics による新規分子標的の探索 進捗報告
16 : 50 – 17 : 00
竹内 勤

 - V. 好中球細胞外トラップ (NETs) を標的とする新規治療開発 進捗報告
17 : 00 – 17 : 10
石津明洋

 - VI. Lactoferrin (Lf) 由来ペプチドを用いた NETs 制御による新規治療開発 進捗報告
17 : 10 – 17 : 20
平橋淳一

- 閉会の辞 17 : 20 – 17 : 30
研究開発代表者 針谷正祥

中・小型血管炎臨床分科会報告

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リウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 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
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	北海道大学病院内科 II
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

研究協力者

板橋美津世	東京女子医科大学第四内科
臼井 丈一	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
小川 法良	浜松医科大学第三内科
川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・展開医療科学講座
川口 鎮司	東京女子医科大学リウマチ膠原病内科
川嶋 聡子	杏林大学第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科
栗原 泰之	聖路加国際病院放射線科
黒崎 敦子	公益財団法人結核予防会複十字病院・放射線診断科
小松田 敦	秋田大学医学部血液・腎臓・リウマチ内科
竹田 慎一	黒部市民病院
田中 良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座
冨田 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
中野 正明	新潟大学医学部 保健学科 臨床生体情報学
中屋 来哉	岩手県立中央病院腎臓内科
長坂 憲治	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座
難波 大夫	名古屋市立大学大学院医学研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学
南郷 栄秀	公益社団法人地域医療振興協会東京北医療センター 総合診療科

萩野 昇	帝京大学ちば総合医療センター 血液・リウマチ内科
林 太智	筑波大学医学医療系内科膠原病・リウマチ・アレルギー
原 章規	金沢大学 医薬保健研究域医学系 未来医療研究人材養成拠点形成事業
坂東 政司	自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門
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
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
神田 隆	山口大学大学院医学系研究科神経内科学
岸部 幹	旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
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
谷口 正実	国立病院機構相模原病院臨床研究センター アレルギー科・呼吸器内科
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臓内科
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
原淵 保明	旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室
川上 民裕	聖マリアンナ医科大学 皮膚科

- A. 研究目的：中・小型血管炎の主要疾患である抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎（AAV）（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）は、血清中の ANCA 出現と多臓器病変を特徴とする難治性再発性疾患であり、複数科の専門家がその診断・治療に携わっている。難治性血管炎に関する調査研究班は昨年度までに、AAV に関連する 2 班と共同で、「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」を作成・改訂し、全国レベルでの診断・治療の標準化に寄与してきた。AAV 患者のアウトカムをさらに向上させるために、当分科会は最新の診療ガイドライン作成手法である GRADE 法にもとづき「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン 2017」を作成・出版することを目的に研究を進めている。
- B. 方 法：今回作成する診療ガイドラインは 2 つのパート（パート 1、パート 2）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、パート 1 として難治性血管炎に関する調査研究班中・小型血管炎臨床分科会が作成中である。さらに、AAV の全体を対象とする総説形式のパート 2 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 班合同で作成中である。作成したガイドラインに対するパブリックコメントを募集し、ガイドライン専門家による外部評価および横断分科会による内部評価を実施後に、新たな「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン 2017」として出版する。
- C. 結 果：パート 1 では、クリニカルクエスチョンとして、CQ1 AAV の寛解導入治療はどのようなレジメンが有用か、CQ2 重篤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、をパネル会議で検討し推奨文を作成した。パート 1 およびパート 2 の原稿の校正を進めている。外部評価で指摘のあった

事項を修正し、2017年1月の出版を目標に作業中である。

- D. 考察および結論：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。

大型血管炎臨床研究分科会

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：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研究所血管生理学部 部長
長谷川均	愛媛大学大学院医学系研究科血液・免疫・感染症内科学 准教授
内田治仁	岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 CKD・CVD 地域連携・心腎血管病態解析学講座 准教授
岡崎貴裕	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 准教授
吉藤 元	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 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 准教授
重松邦弘	国際医療福祉大学三田病院血管外科 教授
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 センター長
渡部芳子	川崎医科大学生理学1 特任講師

- A. 研究目的：大型血管炎に分類される巨細胞性動脈炎（GCA）・高安動脈炎（TAK）・バージャー病は希少難病であり、エビデンス蓄積が不十分のため治療法・診断法は未確立である。また、2006-2007年度に日本循環器学会と血管炎班会議の合同研究班で策定した診療ガイドラインは一部の記載が古くなっており、改訂が必要である。本研究では、疫学調査として、後ろ向き研究で大型血管炎に関するエビデンスを収集してその臨床像を明らかにするとともに、前向き研究で寛解導入治療の現状と有効性に関して調査を行う。また、診療ガイドラインを2015-2016年度合同研究班で改訂する。
- B. 方法：前向き研究、後ろ向き研究共に36施設で倫理委員会承認を得た。現在、前向き37症例、後ろ向き252症例が登録されている。GCAは120例、TAKは132例である。後ろ向き研究では、データの収集が完了した14施設のGCA患者92名とTAK患者87名から初発例（GCA 89例、TAK 71例）のデータを抽出し、両疾患の臨床像と画像所見を比較した。診療ガイドライン改訂においては、2016年3月に1次原稿の収集が終わり、10月に編集会議で検討を行った。
- C. 結果：後ろ向き研究では、GCA患者の76%がGCAの米国リウマチ学会（ACR）分類基準を、TAKの54%がTAK ACR分類基準を満たした。GCAはTAKと比較して、高齢で、頭蓋領域の動脈病変に関連する臨床症状が多く、リウマチ性多発筋痛症を合併しやすく、大動脈、大動脈分枝の動脈病変に関連する臨床症状の頻度は低かった。画像評価でGCAの大動脈病変は壁肥厚が主たる所見で、大動脈あるいは大動脈分枝で狭窄を伴う罹患血管の数は、TAKと比較してGCAで有意に少なかった。診療ガイドライン改訂においては、GCAではトシリズマブ（TCZ）、

メトトレキサート (MTX) の 2 剤に関して複数のランダム化比較試験 (RCT) が存在し治療推奨レベル A に相当したが、TAK についてはすべての薬剤がレベル B 以下であった。そのため、治療フローチャートにおける難治例への各薬剤の位置づけは同列とせざるを得なかった。大規模症例コホートが未確立であるため、診断基準の改定案について感度・特異度を検討することはできなかった。

- D. 考察：後ろ向き研究では、本邦の初発 GCA の臨床像は欧米の報告と変わらないが、GCA の大動脈病変は TAK と比較すると、動脈狭窄や動脈瘤に進行している病変が少なく、両疾患の血管病変の進行の仕方は異なる可能性が示唆された。診療ガイドライン改訂においては、最近の RCT 結果により TCZ の位置付けは相対的に高まる。TAK 診断基準の中心は画像診断と考えられるが、いかなる所見を診断根拠とするべきか検討の余地がある。次年度以降、鑑別症例の集積も必要である。
- E. 結論：前向き研究、後ろ向き研究共に、今後症例を順次登録していく予定である。診療ガイドライン改訂においても、完成を目指して作業を継続する。

国際協力分科会

研究分担者：

藤元昭一	宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座 教授 (分科会長)
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 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 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

研究協力者：

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
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	田府興風会医学研究所附属北野病院腎泌尿器科センター腎臓内科 研究員
内田俊也	帝京大学医学部内科学講座腎臓グループ/研究室 教授
河野 肇	帝京大学医学部内科学講座リウマチ・膠原病グループ/研究室 准教授
塚本達雄	田府興風会医学研究所附属北野病院腎泌尿器科センター腎臓内科 部長
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
川上民裕	聖マリアンナ医科大学皮膚科学 准教授

A. 研究目的：

本分科会では、医療の標準化をめざした診療ガイドラインの作成とその根拠となるエビデンス構築に貢献することを目的に、以下の国際的なプロジェクト研究が進行中である。また、欧米の血管炎会議へ班員が参加して、班全体での情報の共有を図る。

B. 方法：

(1) DCVAS (ACR/EULAR endorsed study to Development Classification and diagnostic criteria for primary systemic Vasculitis) (欧州リウマチ学会/米国リウマチ学会主導による原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための研究)：国際会議へ出席し、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) 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 日英比較研究：日本の参加施設募集を本分科会あるいは研究班全体に諮り、運営委員会を設けて症例を収集にする。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 試験 (An international, open label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis,

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

(1) 2011 年 1 月から本研究がはじまり、中途に試験期間延長が行われたが、2017 年 12 月で終了予定となっている。2016 年 10 月の時点では、世界 133 施設から、6305 症例の登録に至っている。日本からは 16 施設、169 症例の登録が承認されている。目標は 3500 症例であったが、主要 6 疾患のうちの結節性動脈周囲炎、高安動脈炎と対照例の登録例が不足している。一方、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) と巨細胞性動脈炎 (GCA) の登録は 2016 年 11 月 1 日までで終了となった。

不足症例の収集とともに、目標症例数に達した疾患 (MPA, GPA, EGPA) の分類クライテリア作成を目的に、expert panel review が始まっている。今後、分類と診断基準の作成が行われ、様々な観点からのサブ解析も行われる予定である。

(2) EUVAS との共同研究として、前回の榎野班において MPA の日欧比較を行い phenotype や生命予後、腎予後を比較したのに引き続き、今回の有村班では GPA の日欧比較を行っている。

中小型血管炎の臨床研究分科会の協力のもと本研究班内から 16 施設 (膠原病内科 7、腎臓 3、腎・膠原病 2、膠原病・呼吸器 1、呼吸器 1、耳鼻科 1) に参加して頂き、コントロールは Cambridge 大学のコホートとした。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。

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。

結果について報告した論文は Journal of Rheumatology に accept された(in press)。

(3) 本試験は再発 ANCA 関連血管炎の寛解維持療法における、リツキシマブのアザチオプリンに対する優位性を確認することを目的とし、割付けから再発までの期間を評価する。2013 年 4 月より全世界多地域約 60 施設、目標登録数 190 例、目標割付数 160 例として試験開始された。本試験は EUVAS と VCRC による共同研究であり、日本では 2013 年 5 月に本分科会を中心に日本の RITAZAREM 参画について検討を開始し、試験組織を立ち上げた (RITAZAREM-JP グループ代表者：宮崎大学・藤元昭一)。2013 年 8 月に RITAZAREM-JP キックオフミーティングを行い、国

内7施設による国際多地域共同試験として実施準備を開始した。2013年12月に、中央スポンサー、日本側スポンサー、日本側 Lead Site の三者間で共同研究覚書締結、臨床研究保険加入契約、2014年2月にICH-GCP 準拠での各種手順書の整備、国内予定全施設 FWA 登録の完了が確認された。2014年11月までに宮崎大学、北野病院、千葉大学、岡山大学、帝京大学、杏林大学、東京都健康長寿医療センターでの倫理委員会承認を得て施設登録を完了した。

2015年8月に計画書がv3.0に変更され英国中央 IRB で2015年10月末承認、日本においても2016年1-5月に計画書変更対応を行い各実施医療機関倫理委員会への変更申請を行った。承認ランダム割付数が少なくとも160例に達するまで被験者登録を継続することとし、登録総数は190例程度と見込まれる。

2016年11月7日までの集計では、世界38施設（英11、米10、加2、豪3、新2、瑞1、伊1、チェコ1、日本7）で試験開始され、世界全体で186例の被験者が登録され、158例がランダム化ポイントに到達している。日本からは7施設より5例（千葉大学3例、杏林大学2例）が登録され、4例がランダム化されている（ランダム化前脱落1例）。安全性情報につき定期的に報告管理している。日本からは現時点までに3例に5事象の重篤有害事象報告を行っているが、重篤未知副作用の出現はない。

D. 考察・結論：

(1) わが国からもある一程度の症例数の登録がなされ、国際的な血管炎の分類・診断に関する検討に加わっていただけることは意義深いと考えられる。来年12月までの不足疾患の症例登録と、今後の国際的な会議での本研究の進展が期待される。

(2) GPA の phenotype や生命予後、腎予後などに関し、日英のデータを国際共同研究として直接比較することにより、差異が明らかとなってきた。ANCA 関連血管炎における地域差を明らかにすることは、異なる地域からの研究成果の解釈や進行中・今後の国際共同試験にとって重要と思われる。

(3) 様々なハードルを越えて、わが国からも多施設がこの分野の国際共同臨床試験へ参加し、ある程度の症例数の登録がなされていることは、意義深いと考えられる。目標数までの更なる症例登録と、国際事務局との連絡を取りながらの研究進展が今後も必要であろう。

【その他】

6月下旬の David Jayne 先生の来日に合わせて、Jayne 先生同席のもと、下記 meeting 開催を開催した（① PEXIVAS & RITARAREM meeting、②18th ANCA-Workshop 運営委員会）。

**MHLW Research Group Meeting 28JUN2016 Tokyo
Agenda**

Tuesday, 28 June 2016, 17:00-18:45

Venue: 602 A, STATION CONFERENCE TOKYO
SapiaTower, 1-7-12 Marunouchi, Chiyoda-ku, Tokyo

Attendees: See the Appendix

MHLW Research Group Meeting

17:00-17:05	Introduction of the meeting	Shouichi Fujimoto (University of Miyazaki)
-------------	-----------------------------	--

Agenda 1: PEXIVAS

Chair: Shouichi Fujimoto; Co-chair: Toshiko Ito-Ihara

17:05-17:15	Progress in the world	David Jayne (University of Cambridge)
17:15-17:20	Progress in Japan	Yoshitomo Hamano (Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital)
17:20-17:25	Case presentation	Hajime Kono (Teikyo University)
17:25-17:30	Discussion on PEXIVAS	All attendee

Agenda 2: RITAZAREM

Chair: Shouichi Fujimoto; Co-chair: Toshiko Ito-Ihara

17:30-17:40	Progress in the world	David Jayne (University of Cambridge)
17:40-17:45	Progress in Japan	Toshiko Ito-Ihara (Kyoto University)
17:45-17:50	Case presentation	Shunsuke Furuta (Chiba University)
17:50-17:55	Discussion on RTIAZAREM	All attendees
17:55-18:00	Other collaborative studies	EUVAS-Japan David Jayne (University of Cambridge)

Agenda 3: ANCA-WS TOKYO 2017 Chairmen and Secretariat meeting

Chair: Yoshihiro Arimura; Co-chair: Yoshinori Komagata

18:00-18:10	Introduction	Yoshihiro Arimura (Kyorin University)
18:10-18:20	Presentation of the program draft	Akihiro Ishizu (Hokkaido University)
18:20-18:45	Discussion*	David Jayne (University of Cambridge) and the 2017 ANCA WS Tokyo Chairmen and Secretariat

臨床病理分科会活動報告

分科会長	石津明洋（北海道大学大学院保健科学研究所病態解析学/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/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/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/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） 中沢大悟（北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学/海外留学中） 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） 武曾恵理（京都大学医学部附属病院病理診断科/診療従事医師） 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）

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. 方法：

1. 血管炎診療の臨床病理に関する Clinical Question を設定し、Systematic Review による解析を行う。その結果を ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン改訂に反映させる。
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し、運用する。
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。

C. 研究結果：

1. 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？
→ 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) PR3-ANCA 陽性 MPA/GPA と MPO-ANCA 陽性 MPA/GPA の臓器障害の程度に違いがあるか？
→ 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。
2. 『血管炎病理診断コンサルテーションシステム』を構築し、試行中。
3. 『ウェブ版血管炎病理アトラス』を作成し、公開した。

D. 考察（進捗）：

1. 改訂ガイドライン編纂中。
2. 現在までに 9 症例を実施。運用にあたっての問題点を洗い出し、システムの改善を図る。また、年度内に研究班 HP を利用した一般運用の開始を目指す。
3. 公開済。

E. 結論：研究は計画に従い、順調に実施されている。

横断協力分科会

ガイドラインの評価・検討と普及を目指して

研究分担者（五十音順、 ◎分科会長）

◎高崎芳成（順天堂大学膠原病内科学講座 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 併任（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 併任（筑波大学医学医療系分子遺伝疫学 教授）

藤井隆夫（京都大学大学院医学研究科 リウマチ性疾患制御学講座 特定教授）

本間 栄 併任（東邦大学 医療センター大森病院 呼吸器内科 教授）

原渕保明 併任（「旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授」

研究協力者

野澤和久（順天堂大学膠原病内科 准教授）

大岩 寛（広島市民病院リウマチ・膠原病科 部長）

【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を目的とする。そのために、各分科会で検討されたガイドラインを定期的に評価しながら、血管炎診療に関連する学会（日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本呼吸器学会、日本皮膚科学会, etc）ならびに厚労省進行性腎障害研究班など他の研究班の専門機関に諮問し、その意見を統合して各分科会に報告する業務を実践する。さらに上述の関連学会と協力しながら、策定されたガイドラインを一般医ならびに国民に広く普及させることを目的に、広報活動を行う。また、この活動の一環として新診療ガイドラインの普及を目指した各関連学会の年次総会内における特別講演もしくはシンポジウムの企画や講演会の開催を要請することも行う。また、難治性血管炎に関する調査研究班のホームページを作成し、研究班の活動およびそこで策定されたガイドラインを一般医ならびに国民に広く普及させることも行う。

【方法】

- 1) AAV の診療機会が多い日本リウマチ学会、日本呼吸器学会、日本腎臓学会の3学会を通じて11月中旬から評議員にメールを送付し、Web上でアンケート調査を行なった。
- 2) 各領域の専門医に依頼し、当研究班のホームページ上に対象疾患の一般臨床医家および患者

向けの疾患説明ページを作成した。

3) 当研究班と日本リウマチ学会による共同シンポジウムを開催する。

【結果】

- 1) 11月28日までに196名から回答を頂いた。内訳は大学病院医師116名、一般病院医師70名、診療所医師7名、その他3名、診療科はリウマチ・膠原病内科92名、腎臓内科61名、呼吸器内科30名、その他13名であった。最も参考にされているGLとしては、厚労省AAV診療GL2014が最多(63.4%)であった。なお診療に際し、他科と相談したことがある医師は157名(80.1%)で、そのうち他科と意見が異なると感じていた医師は117名(74.5%)であった。今回はその最終結果をまとめて報告する。
- 2) 分科会よりより依頼した当調査研究班のホームページ上における対象疾患の一般臨床医および患者向けの疾患説明ページの作成の作成状況、ならびにその内容について報告する。
- 3) 広報活動の一貫として第60回日本リウマチ学会総会において、学会と当研究班の共同をシンポジウムを開催したが、引き続き京都大学三森経世教授が主催する第61回日本リウマチ学会総会にても同様のシンポジウムを開催することが予定されている、今回はその概要について報告する。