

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

難治性血管炎に関する調査研究  
平成 29 年度総括・分担研究報告書

研究代表者

針 谷 正 祥

平成 30 年(2018 年)3 月

## 目次

I. 平成 29 年度 構成員名簿…………… 1

II. 総括研究報告書…………… 7

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）

### III. 分担研究報告書

1. 大型血管炎臨床分科会活動報告…………… 21

中岡 良和 国立循環器病研究センター研究所血管生理学部 部長

研究分担者：

赤澤 宏 東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 講師

石井 智徳 東北大学病院 臨床研究推進センター 臨床研究実施部門 特任教授

磯部 光章 榊原記念病院／東京医科歯科大学 循環制御内科学 院長/特命教授

内田 治仁 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 CKD・CVD 地域連携包括医療学講座 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

新納 宏昭 九州大学大学院医学研究院医学教育学 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 部長

種本 和雄 川崎医科大学心臓血管外科 教授

長谷川 均 愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学 准教授

前嶋 康浩 東京医科歯科大学医学部附属病院循環器内科学 講師

吉藤 元 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 助教

研究協力者：

伊藤 秀一 横浜市立大学発生成育小児医療学教室 教授

小西 正則 東京医科歯科大学大学院 循環制御内科学 助教

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

重松 邦広 国際医療福祉大学三田病院血管外科 教授

中野 直子 愛媛大学医学部小児科学 助教

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

宮前 多佳子 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

森 啓悦 国立循環器病研究センター 研究所 血管生理学部 流動研究員

2. 中小型血管炎臨床分科会活動報告…………… 27

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

研究分担者:

天野 宏一 埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 教授

伊藤 聡 新潟県立リウマチセンターリウマチ科 副院長

勝又 康弘 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 講師

駒形 嘉紀 杏林大学医学部第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科 准教授

佐田 憲映 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学講座 准教授

高橋 啓 東邦大学医学部病院病理学講座 教授

田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科 教授

土橋 浩章 香川大学医学部付属病院膠原病・リウマチ内科 准教授

長坂 憲治 東京医科歯科大学大学院膠原病・リウマチ内科 非常勤講師

青梅市立総合病院リウマチ膠原病科 部長

中山 健夫 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授

南木 敏宏 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 教授

原潤 保明 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室 教授

本間 栄 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 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

研究協力者:

渥美 達也 北海道大学大学院医学研究院 免疫・代謝内科学教室 教授

鮎沢 衛 日本大学小児科 准教授

池谷 紀子 杏林大学第一内科(腎臓・リウマチ膠原病内科) 助教

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

伊藤 秀一 横浜市立大学発生成育小児医療学教室 教授

井上 永介 聖マリアンナ医科大学医学教育文化部門(医学情報学) 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

奥 健志 北海道大学大学病院 内科Ⅱ 助教

加藤 将 北海道大学病院内科Ⅱ 助教

金子 修三 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 講師

唐澤 一徳 東京女子医科大学第四内科(腎臓内科) 助教

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 教授

川嶋 聡子 杏林大学医学部第一内科(腎臓・リウマチ膠原病内科) 任期制助教

神田 祥一郎 東京大学小児科 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 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  
 小寺 雅也 独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院  
 JCHO (ジェイコー) 中京病院 皮膚科部長 膠原病リウマチセンター長  
 小林 徹 国立成育医療研究センター臨床研究開発センター 室長  
 小林 正樹 東京女子医科大学病院 神経内科 助教  
 小川 法良 浜松医科大学第三内科 講師  
 小松田 敦 秋田大学医学部血液・腎臓・リウマチ内科 准教授  
 鈴木 啓之 和歌山県立医科大学小児科 教授  
 鈴木 美紀 東京女子医科大学病院 神経内科 准講師  
 田中 良哉 産業医科大学医学部第1内科学講座 教授  
 関谷 潔史 国立病院機構相模原病院 アレルギー科 医長  
 中野 直子 愛媛大学医学部小児科学 助教  
 中屋 来哉 岩手県立中央病院腎センター腎臓リウマチ科 副腎センター長  
 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  
 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  
 萩野 昇 帝京大学ちば総合医療センター 第三内科学講座 (血液・リウマチ) 講師  
 服部 元史 東京女子医科大学医学部腎臓小児科 教授  
 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 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 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  
 堀場 恵 東京女子医科大学病院 神経内科 非常勤講師  
 本間 則行 新潟県立新発田病院内科 副院長  
 三浦 健一郎 東京女子医科大学医学部腎臓小児科 講師  
 宮前 多佳子 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  
 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  
 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

3. 臨床病理分科会活動報告…………… 36

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室 教授

高橋 啓 東邦大学医学部病院病理学講座 教授

宮崎 龍彦 岐阜大学医学部附属病院病理部 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講座 教授  
岩月 啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野 教授  
小川 弥生 NPO 法人北海道腎病理センター 副理事長  
鬼丸 満穂 九州大学大学院医学研究院病理病態学講座 助教  
倉田 美恵 愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学 講師  
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  
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

4. 国際協力分科会活動報告・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 43

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

研究分担者：

猪原 登志子 京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター早期臨床試験部 助教  
内田 俊也 帝京大学医学部内科 教授  
田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科 教授  
古田 俊介 千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科 特任講師

研究協力者：

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  
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  
川上 民裕 聖マリアンナ医科大学皮膚科 准教授  
岸部 幹 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師  
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 教授  
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  
佐藤 祐二 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授  
塚本 達雄 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  
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  
坂東 政司 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 教授  
本間 栄 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 教授  
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

5. 横断協力分科会活動報告…………… 50

- 高崎 芳成 順天堂大学医学部膠原病内科/膠原病・リウマチ学 特任教授  
研究分担者：  
駒形 嘉紀 杏林大学医学部第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科 准教授  
杉山 斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科血液浄化療法人材育成システム開発学 教授  
竹内 勤 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授  
土屋 尚之 筑波大学医学医療系分子遺伝疫学 教授  
長谷川 均 愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学 准教授  
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  
坂東 政司 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 教授  
藤井 隆夫 和歌山県立医科大学附属病院 リウマチ・膠原病科 教授  
研究協力者：  
野澤 和久 順天堂大学医学部膠原病内科学講座 准教授  
小寺 雅也 独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院  
JCHO（ジェイコー）中京病院 皮膚科部長 膠原病リウマチセンター長

6. 小児血管炎活動報告…………… 54

- 研究分担者：  
高橋 啓 東邦大学医療センター大橋病院病理診断科・教授  
研究協力者：  
鮎沢 衛 日本大学医学部小児科・准教授  
伊藤秀一 横浜市立大学発生成育小児医療学教室・教授  
神田祥一郎 東京大学医学部小児科・助教  
小林 徹 国立成育医療研究センター臨床研究開発センター・室長  
鈴木啓之 和歌山県立医科大学小児科・教授  
中野直子 愛媛大学医学部小児科学・助教  
服部元史 東京女子医科大学腎臓小児科・教授  
三浦健一郎 東京女子医科大学腎臓小児科・講師  
宮前多佳子 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

IV. 刊行物一覧	60
-----------	----

V. プログラム・抄録

平成 29 年度 第 1 回血管炎関連 3 班合同班会議	69
------------------------------	----

平成 28 年度 第 2 回血管炎関連 3 班合同班会議	87
------------------------------	----

# I. 平成 29 年度構成員名簿

## 難治性血管炎に関する調査研究班

区 分	氏 名	職 名	所 属 等
研究代表者	針谷 正祥	特任教授	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
研究分担者	赤澤 宏	講師	東京大学大学院医学系研究科循環器内科学
	天野 宏一	教授	埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科
	石井 智徳	特任教授	東北大学病院 臨床研究推進センター 臨床研究実施部門
	石津 明洋	教授	北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学
	磯部 光章	院長/特命教授	榊原記念病院/東京医科歯科大学 循環制御内科学
	伊藤 聡	副院長	新潟県立リウマチセンターリウマチ科
	猪原 登志子	助教	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
	内田 俊也	教授	帝京大学医学部内科
	内田 治仁	准教授	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 CKD・CVD 地域連携包括医療学講座
	岡崎 貴裕	准教授	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科
	勝又 康弘	講師	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
	要 伸也	教授	杏林大学医学部第一内科(腎臓・リウマチ膠原病内科)
	川上 民裕	准教授	聖マリアンナ医科大学皮膚科
	菅野 祐幸	教授	信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学教室
	駒形 嘉紀	准教授	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	准教授	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
	新納 宏昭	教授	九州大学大学院医学研究院医学教育学
	杉原 毅彦	部長	東京都健康長寿医療センター・膠原病・リウマチ科
杉山 斉	教授	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
高崎 芳成	特任教授	順天堂大学医学部膠原病内科/膠原病・リウマチ学
高橋 啓	教授	東邦大学医学部病院病理学講座
竹内 勤	教授	慶應義塾大学医学部リウマチ内科
種本 和雄	教授	川崎医科大学心臓血管外科
田村 直人	教授	順天堂大学医学部膠原病内科
土屋 尚之	教授	筑波大学医学医療系分子遺伝疫学
土橋 浩章	准教授	香川大学医学部付属病院膠原病・リウマチ内科
中岡 良和	部長	国立循環器病研究センター血管生理学部
長坂 憲治	非常勤講師	東京医科歯科大学大学院膠原病・リウマチ内科
	部長	青梅市立総合病院リウマチ膠原病科
中山 健夫	教授	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
南木 敏宏	教授	東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野
長谷川 均	准教授	愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学
原淵 保明	教授	旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室
坂東 政司	教授	自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門
藤井 隆夫	教授	和歌山県立医科大学附属病院 リウマチ・膠原病科
藤元 昭一	教授	宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座
古田 俊介	特任講師	千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科
本間 栄	教授	東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野
前嶋 康浩	講師	東京医科歯科大学医学部附属病院循環器内科学

	宮崎 龍彦	臨床教授	岐阜大学医学部附属病院病理部
	吉藤 元	助教	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学
	和田 隆志	教授	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	渥美 達也	教授	北海道大学大学院医学研究院 免疫・代謝内科学教室
	鮎沢 衛	准教授	日本大学小児科
	池田 栄二	教授	山口大学大学院医学系研究科病理形態学講座
	池谷 紀子	助教	杏林大学第一内科（腎臓・リウマチ膠原病内科）
	伊藤 秀一	教授	横浜市立大学発生成育小児医療学教室
	井上 永介	教授	聖マリアンナ医科大学医学教育文化部門（医学情報学）
	伊藤 吹夕	研究助手	帝京大学アジア国際感染症制御研究所
	板橋 美津世	部長	東京都健康長寿医療センター 腎臓内科・血液透析科
	岩月 啓氏	教授	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野
	遠藤 知美	副部長	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 修一郎	助教	京都大学大学院研究科・医学部・腎臓内科学
	小林 徹	室長	国立成育医療研究センター臨床研究開発センター
	小川 法良	講師	浜松医科大学第三内科
	小川 弥生	副理事長	NPO 法人北海道腎病理センター
	奥 健志	講師	北海道大学大学病院 内科 II
	鬼丸 満穂	助教	九州大学大学院医学研究院病理病態学講座
	加藤 将	助教	北海道大学病院内科 II

金子 修三	講師	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
唐澤 一徳	助教	東京女子医科大学第四内科（腎臓内科）
川上 純	教授	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
川嶋 聡子	任期制助教	杏林大学医学部第一内科（腎臓・リウマチ膠原病内科）
神田 祥一郎	助教	東京大学小児科
神田 隆	教授	山口大学大学院医学系研究科神経内科学
岸部 幹	講師	旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
倉田 美恵	講師	愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学
栗原 泰之	部長	聖路加国際病院放射線科
黒川 真奈絵	大学院教授	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
黒崎 敦子	部長	公益財団法人結核予防会複十字病院・放射線診断科
河野 肇	教授	帝京大学医学部内科学講座リウマチ・アレルギー研究室
小寺 雅也	皮膚科部長 膠原病リウマチ センター長	独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院 JCHO（ジェイコー）中京病院
小西 正則	助教	東京医科歯科大学大学院 循環制御内科学
小林 茂人	教授	順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科学
小林 正樹	助教	東京女子医科大学病院 神経内科
小松田 敦	准教授	秋田大学医学部血液・腎臓・リウマチ内科
小室 一成	教授	東京大学大学院医学系研究科循環器内科学
佐伯 圭吾	教授	奈良県立医科大学 疫学・予防医学講座

佐藤 祐二	准教授	宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部
重松 邦広	教授	国際医療福祉大学三田病院血管外科
鈴木 啓之	教授	和歌山県立医科大学小児科
鈴木 美紀	准講師	東京女子医科大学病院 神経内科
田中 良哉	教授	産業医科大学医学部第1内科学講座
関谷 潔史	医長	国立病院機構相模原病院 アレルギー科
中野 直子	助教	愛媛大学医学部小児科学
塚本 達雄	主任部長	公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科
中沢 大悟	助教	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
中屋 来哉	副腎センター長	岩手県立中央病院腎センター腎臓リウマチ科
中島 裕史	教授	千葉大学大学院医学研究院アレルギー・臨床免疫学
南郷 栄秀	医長	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
難波 大夫	病院准教授	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
野澤 和久	准教授	順天堂大学医学部膠原病内科学講座
萩野 昇	講師	帝京大学ちば総合医療センター 第三内科学講座(血液・リウマチ)
服部 元史	教授	東京女子医科大学医学部腎臓小児科
濱野 慶朋	腎臓内科部長	東京都健康長寿医療センター腎臓内科
林 太智	准教授	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	准教授	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
坂野 章吾	教授	愛知医科大学腎臓リウマチ膠原病内科

堀場 恵	非常勤講師	東京女子医科大学病院 神経内科
本間 則行	副院長	新潟県立新発田病院内科
三浦 健一郎	講師	東京女子医科大学医学部腎臓小児科
宮田 哲郎	血管病センター 長	山王病院・山王メディカルセンター 血管病センター
宮前 多佳子	講師	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
武曾 恵理	研究員	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
村川 洋子	准教授	島根大学医学部内科学講座・内科学第三
森 啓悦	流動研究員	国立循環器病研究センター 研究所 血管生理学部
山村 昌弘	特任副院長	岡山済生会総合病院内科
湯村 和子	教授	国際医療福祉大学病院予防医学センター・腎臓内科
渡部 芳子	特任講師	川崎医科大学生理学 1

別添3

## Ⅱ. 総括研究報告

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

**難治性血管炎に関する研究**

研究代表者 針谷正祥 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 特任教授

研究要旨 【目的】難治性血管炎疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン（CPG）等の作成・評価・改訂に資する研究を実施し、難治性血管炎の医療水準の更なる向上と患者支援体制充実を図る【方法】班内に5つの分科会を設置し、各分科会長を中心に3年度計画の1年度目の研究課題を実施した。【結果】当班が担当する指定難病9疾患の診断基準、重症度分類について、関連3学会から承認を得た。「血管炎診療ガイドライン2107」を2018年3月に日本循環器学会で公表し、同学会のwebsiteで閲覧可能となった（日本循環器学会との共同研究）。大型血管炎臨床分科会では、高安動脈炎の厚労省診断基準を修正し、指定難病検討会で承認された。臨床個人調査票/重症度分類の見直し、大型血管炎の前向き・後ろ向きレジストリ研究（AMED 血管炎班との共同研究）、全国疫学調査（難病疫学班との共同研究）、臨床調査個人票解析を進めた。中・小型血管炎臨床分科会では、ANCA 関連血管炎診療ガイドライン2017の承認を3学会から得て、Mindsのwebsiteに掲載された。臨床個人調査票/重症度分類の見直し、臨床調査個人票解析、小児本疾患におけるアフェレシス療法のエビデンスに関する文献的レビュー、AAV以外の中・小型血管炎に関するMinds形式の治療ガイドの策定、川崎病診断の手引き（診断基準）改訂（川崎病学会との共同研究）を進めた。横断研究分科会では難治性血管炎市民公開講座（平成30年1月14日、大阪市、梅田）を開催し、関連学会の総会・学術集会における合同シンポジウム提案・開催を進めた。臨床病理分科会では、血管炎病理診断コンサルテーションの一般受付を開始し、累計8例についてコンサルテーション業務を実施した。国際研究分科会では、DCVAS、PEXIVAS、肺限局型血管炎の検討（びまん性肺疾患に関する調査研究班との共同研究）を実施した。これらの研究成果によって、難治性血管炎の医療水準の均てん化と更なる向上がもたらされることが期待される。

研究分担者

針谷正祥（東京女子医科大学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）、赤澤 宏（東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 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）、石井 智徳（東北大学病院 臨床研究推進センター 臨床研究実施部門 特任教授）、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）、磯部 光章（榊原記念病院／東京医科歯科

大学 循環制御内科学 院長/特命教授）、伊藤 聡（新潟県立リウマチセンターリウマチ科 副院長）、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）、内田 俊也（帝京大学医学部内科 教授）、内田 治仁（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 CKD・CVD 地域連携包括医療学講座 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）、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）、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)、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)、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)、新納 宏昭 (九州大学大学院医学研究院医学教育学 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 部長)、杉山 斉 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科血液浄化療法人材育成システム開発学 教授)、高崎芳成 (順天堂大学医学部膠原病内科/膠原病・リウマチ学 特任教授)、高橋 啓 (東邦大学医学部病院病理学講座 教授)、竹内 勤 (慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授)、種本 和雄 (川崎医科大学心臓血管外科 教授)、田村 直人 (順天堂大学医学部膠原病内科 教授)、土屋 尚之 (筑波大学医学医療系分子遺伝疫学 教授)、土橋 浩章 (香川大学医学部附属病院膠原病・リウマチ内科 准教授)、中岡 良和 (国立循環器病研究センター血管生理学部 部長)、長坂 憲治 (東京医科歯科大学大学院膠原病・リウマチ内科 非常勤講師青梅市立総合病院リウマチ膠原病科 部長)、中山健夫 (京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授)、南木 敏宏 (東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 教授)、長谷川均 (愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学 准教授)、原淵 保明 (旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室 教授)、坂東 政司 (自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 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)、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)、古田 俊介 (千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科 特任講師)、本間 栄 (東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 教授)、前嶋 康浩 (東京医科歯科大学医学部附属病院循環器内科学 講師)、宮崎 龍彦 (岐阜大学医学部附属病院病理部

臨床教授)、吉藤 元 (京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 助教)、和田 隆志 (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科腎臓内科学 教授)

#### A. 研究目的

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

#### B. 研究方法

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

##### 1) 中・小型血管炎臨床分科会

血管炎診療ガイドライン 2017 の作成。ワーキンググループを編成し、指定難病に含まれる中・小型血管炎疾患の重症度分類および臨床調査個人票の検討、MPA および GPA 以外の疾患の Minds 準拠の診療の手引き作成を開始した。CPG、重症度分類の関連学会での承認を関連学会に依頼。診療ガイドライン (CPG) および重症度分類評価のための患者レジストリデータを AMED 「難治性血管炎診療のエビデンス構築のための戦略的研究班」と合同で収集した。小児 AAV および PAN の検討を開始した。川崎病学会と共同で川崎病の診療ガイドライン改訂作業を開始。

##### 2) 大型血管炎臨床分科会

血管炎診療ガイドライン 2017 の作成。指定難病に含まれる大型血管炎の診断基準、重症度分類の検討開始。血管炎診療ガイドライン 2017、診断基準、重症度分類の関連学会での承認を依頼。平成 27 年度から実施中の高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の後ろ向き・前向き登録研究の登録を推進し、AMED 班と合同で解析。小児高安動脈炎の検討開始。

##### 3) 臨床病理分科会

病理診断コンサルテーションシステムを一般公開し、運用した。血管炎病理学的所見における未解明問題（巨細胞性動脈炎の大型血管病変、AAVの上気道生検組織の病理学的特徴、結節性多発動脈炎の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違）の検討を開始した。

#### 4) 国際協力分科会

中・小型および大型血管炎臨床分科会の協力のもと DCVAS、RITAZAREM を継続した。欧米の血管炎研究グループ（EUVAS、VCRC）と協力し、新たな国際共同研究参加を検討した。

#### 5) 横断協力分科会

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

#### 6) 小児科領域の血管炎に関する検討

今年度から小児領域の血管炎の専門家に研究協力者を依頼し、高安動脈炎、ANCA 関連血管炎、川崎病の検討を開始した。

(倫理面への配慮)

人を対象とする医学系研究に関する倫理視診を遵守して実施した。

### C. 研究結果

研究計画書に記載したように当班は5つの分科会を設置し、研究課題を実施した。平成 29 年度は 3 年度計画の 1 年度目であった。以下に分科会別に研究結果の概要を示す。詳細は各分科会長の報告書を参照。

(1) 大型血管炎臨床分科会：高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、バージャー病については、「血管炎診療ガイドライン 2107」を 2018 年 3 月に日本循環器学会で公表し、日本循環器学会、日本リウマチ学会を含む 13 団体の承認を得た。高安動脈炎の診断基準修正案が指定難病検討委員会で承認された。後ろ向きレジストリ研究では、高安動脈炎 154 例、巨細胞性動脈炎 144 例、前向きレジストリ研究では、高安動脈炎 34 例、巨細胞性動脈炎

65 例を集積し、データ解析を進めた。難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班と連携し、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の疫学調査実施準備を進めた。高安動脈炎の平成 25-26 年度臨床調査個人票データを厚生労働省に申請し、取得した。

(2) 中・小型血管炎臨床分科会：

① 顕微鏡的多発血管炎(MPA)、多発血管炎性肉芽腫症(GCA)については、ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017 の承認を日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本脈管学会から得た。他の関連学会にも承認依頼中である。ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017 の評価を Minds で実施して頂き、Minds の website に掲載した。ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017 発表前後での治療の変化を比較するために、平成 25-26 年度臨床調査個人票データを厚生労働省に申請し、取得した。小児本疾患におけるアフェレシス療法のエビデンスに関する文献的レビューを行い小児 ANCA 関連血管炎の特徴を検索し、成人例においては RCT、メタアナリシスが存在しているが、小児例は稀であり、現時点で RCT は存在しないことを明らかにした。臨床個人調査票/重症度分類の見直しはワーキンググループ長およびメンバー（小児科医を含む）を決定し、メンバーを関連学会の委員としてご承認頂き、第 1 回対面会議を実施した。

② 結節性多発動脈炎(PAN)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)、悪性関節リウマチ(MRA)については、「血管炎診療ガイドライン 2017」日本循環器学会で公表し、日本循環器学会、日本リウマチ学会を含む 13 団体の承認を得た。臨床個人調査票/重症度分類の見直しと Minds 形式の治療ガイドの策定は、企画書を作成し、ワーキンググループ長およびメンバー（小児科医を含む）を決定し、メンバーを関連学会の委員としてご承認頂き、第 1 回対面会議を実施。小児 PAN に ADA2 欠損症患者が含まれている可能性について検討した。

③ 原発性抗リン脂質抗体症候群(APS)の

臨床個人調査票/重症度分類の見直しと Minds 形式の治療ガイドの策定については、企画書を作成し、ワーキンググループ長およびメンバー（小児科医を含む）を決定し、メンバーを関連学会の委員としてご承認頂き、第1回対面会議を実施。

④ 川崎病については、川崎病学会と共同で川崎病診断の手引き（診断基準）改訂を進め、事前調査結果報告と、第1回改訂作業班会議が実施された。

(3) 横断研究協力分科会では、研究班 webpage での血管炎に関する情報を適宜拡充し、平成29年4月から継続して提供中である。「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン2017」のアンケート調査を実施し、結果を解析中である。大阪市梅田での難治性血管炎市民公開講座（平成30年1月14日開催予定）の準備、広報活動を実施し、約120名の患者・家族に参加して頂いた。市民公開講座のビデオを研究班 webpage で公開した。関連学会、団体との合同シンポジウム等として、以下を企画・協賛・協力した（平成30年度に実施予定の会を含む）。

① 第82回日本循環器学会学術集会  
会長特別企画「新しい時代を迎える大型血管炎の診断・治療の最前線」

② 第38回日本川崎病学会市民公開講座  
主催：川崎病の子供をもつ親の会  
後援：難治性血管炎に関する調査研究班、他  
協力：日本川崎病学会

③ 第22回日本血管病理研究会（平成29年11月11日（土）開催）  
セッション：高安動脈炎と巨細胞性動脈炎、大型血管炎をもう一度考える

④ 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会（会長：横浜市立大学 齊藤知行）  
特別企画シンポジウム4「血管炎診療の最前線」

⑤ 第57回日本耳鼻科学会（会長 旭川医大 原渕保明）  
日本鼻科学会・難治性血管炎に関する研究班合同シンポジウム

「GPA、EGPAの臨床と病態」

⑥ 小児難治性血管炎合同シンポジウム  
共催：難治性血管炎に関する調査研究班、日本小児腎臓病学会、日本小児リウマチ学会、日本川崎病学会、2018年11月

(4) 臨床病理分科会では、血管炎病理診断コンサルテーションの一般受付を平成29年4月から開始し、累計8例についてコンサルテーション業務を実施した。また、血管炎病理診断コンサルテーションでの実績を踏まえ、以下の3つの血管炎病理学的所見における未解明問題に取り組んだ：GCAの大型血管病変、AAVの上気道生検組織の病理学的特徴、PANの皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違。

(5) 国際協力分科会では、国際共同研究 DCVAS（血管炎の分類・診断基準作成）への症例提供（平成29年12月まで）を実施した。ANCA 関連血管炎国際共同研究への登録症例（7例）のフォローアップデータを提供（した平成31年11月まで）。新規国際共同研究（V-PREG）への参加準備を開始。肺限局型血管炎ワーキンググループを立ち上げ、びまん性肺疾患に関する調査研究班と共同で研究を進めることになった。

(6) 難治性血管炎に関する調査研究班が担当する9疾患の診断基準、重症度分類について、日本リウマチ学会（9疾患）、日本腎臓学会（ANCA 関連血管炎3疾患およびPAN）、日本脈管学会（バージャー病を除く8疾患）から承認を得た。他の関連学会にも承認依頼中である。

#### D. 考察

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

患者および家族を対象とする各種の啓発活動・情報提供を積極的に展開し、当班主催・共催の市民公開講座開催、当班の website からの血管炎に

関する情報提供を行い、患者支援体制を充実させた。

診療ガイドラインについては、2017 年度には ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017、今年度は血管炎診療ガイドライン 2017 をそれぞれ発表し、今後の血管炎診療の標準化に役立つことが期待される。血管炎診療ガイドライン 2017 は関連学会が共同で作成し、ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017 の関連学会による承認作業も順調に進んでいる。EGPA、PAN、MRA、APS については GRADE 方式では診療ガイドライン作成は困難であるため、Minds 方式を修正したガイドライン作成方法を立案し、ワーキンググループを編成して検討作業を開始した。これらの成果によって、難治性血管炎の医療水準の均てん化と更なる向上がもたらされることが期待される。

血管炎は複数の診療科が関与する疾患であり、関連する学術団体も多岐に亘る。今回初めて、診断基準、重症度分類の関連学術団体での承認を依頼し、一部の学会からは既に承認を得ることが出来た。今後、順次回答を得る予定である。

血管炎の病理診断を専門にする病理医は全国的にも限られており、当班では血管炎病理診断コンサルテーションの一般受付を開始し、8 件実施した。この活動を継続が、難治性血管炎の医療水準の均てん化に繋がると考えられる。

難治性血管炎の診断基準の国際的な検討が進められている。国際協力分科会を中心に DCVAS（血管炎の分類・診断基準作成）への症例提供を実施したことは、地域・人種による臨床的特徴の違いを含めた診断基準の作成を促すうえで非常に重要である。

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kawasaki A, Yamashita K, Hirano F, Sada KE, Tsukui D, Kondo Y, Kimura Y, Asako K, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Nagasaka K, Sugihara T, Yamagata K, Sumida T, Tohma S, Kono H, Ozaki S, Matsuo S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N. Association of ETS1 polymorphism with granulomatosis with polyangiitis and proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis in a Japanese population. *J Hum Genet.* 2017 Oct 5. doi:10.1038/s10038-017-0362-2. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29167552.
2. Ishizaki J, Takemori A, Suemori K, Matsumoto T, Akita Y, Sada KE, Yuzawa Y, Amano K, Takasaki Y, Harigai M, Arimura Y, Makino H, Yasukawa M, Takemori N, Hasegawa H; Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and the Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Targeted proteomics reveals promising biomarkers of disease activity and organ involvement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2017 Sep 29;19(1):218. doi:10.1186/s13075-017-1429-3. PubMed PMID: 28962592; PubMed Central PMCID: PMC5622475.
3. Ishizu A, Tomaru U, Masuda S, Sada KE, Amano K, Harigai M, Kawaguchi Y, Arimura Y, Yamagata K, Ozaki S, Dobashi H, Homma S, Okada Y, Sugiyama H, Usui J, Tsuboi N, Matsuo S, Makino H; Research Committee of the Intractable Vasculitis Syndrome and the Research Committee of the Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Prediction of response to remission induction therapy by gene expression profiling of peripheral blood in Japanese patients with microscopic polyangiitis. *Arthritis Res Ther.* 2017 May

- 31;19(1):117. doi:  
10.1186/s13075-017-1328-7. PubMed PMID:  
28569178; PubMed Central PMCID:  
PMC5452368.
4. Utsunomiya M, Dobashi H, Odani T, Saito K, Yokogawa N, Nagasaka K, Takenaka K, Soejima M, Sugihara T, Hagiyaama H, Hirata S, Matsui K, Nonomura Y, Kondo M, Suzuki F, Tomita M, Kihara M, Yokoyama W, Hirano F, Yamazaki H, Sakai R, Nanki T, Koike R, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M. Optimal regimens of sulfamethoxazole-trimethoprim for chemoprophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in patients with systemic rheumatic diseases: results from a non-blinded, randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2017 Jan 18;19(1):7. doi:  
10.1186/s13075-016-1206-8. PubMed PMID:  
28100282; PubMed Central PMCID:  
PMC5241919.
  5. 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*. 2017 Jul;27(4):646-651. doi:  
10.1080/14397595.2016.1226468. Epub 2016 Oct 10. PubMed PMID: 7538706.
  6. Sakai R, Kondo T, Kurasawa T, Nishi E, Okuyama A, Chino K, Shibata A, Okada Y, Takei H, Nagasawa H, Amano K. Current clinical evidence of tocilizumab for the treatment of ANCA-associated vasculitis: a prospective case series formicroscopic polyangiitis in a combination with corticosteroids and literaturereview. *Clin Rheumatol*. 2017 Oct;36(10):2383-2392. doi:10.1007/s10067-017-3752-0. Epub 2017 Jul 21. Review. PubMed PMID: 28733791.
  7. Furuta S, Sugiyama T, Umibe T, Kaneko Y, Amano K, Kurasawa K, Nakagomi D, Hiraguri M, Hanaoka H, Sato Y, Ikeda K, Nakajima H; LoVAS Trial study investigators. Low-dose glucocorticoids plus rituximab versus high-dose glucocorticoids plus rituximab for remission induction in ANCA-associated vasculitis (LoVAS): protocol for a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2017 Dec 14;7(12):e018748. doi:  
10.1136/bmjopen-2017-018748. Erratum in:  
*BMJ Open*. 2018 Jan 21;8(1):e018748corr1. PubMed PMID: 29247107; PubMed Central PMCID: PMC5778278.
  8. Akinori Hara, Takashi Wada, Ken-ei Sada, Koichi Amano, Hiroaki Dobashi, Masayoshi Harigai, Yoshinari Takasaki, Hidehiro Yamada, Hitoshi Hasegawa, Taichi Hayashi, Shouichi Fujimoto, Eri Muso, Tamihiko Kawakami, Sakae Homma, Masaharu Yoshida, Junichi Hirahashi, Noriyoshi Ogawa, Satoshi Ito, Hirofumi Makino, Yoshihiro Arimura: the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and the Strategic Study Group to Establish the Evidence for Intractable Vasculitis Guideline, the Japan Agency for Medical Research and Development. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Japan: a nationwide, prospective cohort study (Co-RemIT-JAV), *Journal of Rheumatology*, in press
  9. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). Nakaoka Y\*, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, Nomura A, Yoshida S, Nishimoto N. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov 30. pii:  
annrheumdis-2017-211878. doi:  
10.1136/annrheumdis-2017-211878. [Epub ahead of print] (\*corresponding author)
  10. Ikeda T, Fujii H, Nose M, Kamogawa Y, Shirai T, Shiota Y, Ishii T, Harigai H. Bortezomib treatment induces a higher mortality rate in lupus model mice with a higher disease activity. *Arthritis Res Ther*. 2017 Aug 11;19(1):187. doi:10.1186/s13075-017-1397-7. PubMed PMID: 28800777; PubMed Central

PMCID:PMC5553803.

11. Ogata A, Tanaka Y, Ishii T, Kaneko M, Miwa H, Ohsawa S; SHINOBI study group. A randomized, double-blind, parallel-group, phase III study of shortening the dosing interval of subcutaneous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to subcutaneous tocilizumab every other week: Results of the 12-week double-blind period. *Mod Rheumatol*. 2017 Jun 16:1-9.
12. Masuda S, Shimizu S, Matsuo J, Nishibata Y, Kusunoki Y, Hattanda F, Shida H, Nakazawa D, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. Measurement of NET formation in vitro and in vivo by flow cytometry. *Cytometry A* 91(8): 822-829, 2017.
13. Futamata E, Masuda S, Nishibata Y, Tanaka S, Tomaru U, Ishizu A. Vanishing Immunoglobulins: The Formation of Pauci-Immune Lesions in Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Nephron*. 2018;138(4):328-330. doi: 10.1159/000485902. Epub 2017 Dec 21. PubMed PMID: 29268266.
14. Morita S, Nakamaru Y, Nakazawa D, Hattanda F, Shida H, Kusunoki Y, Watanabe K, Masuda S, Takagi D, Suzuki M, Hoshino K, Fukuda A, Tomaru U, Homma A, Ishizu A. Elevated Level of Myeloperoxidase-Deoxyribonucleic Acid Complex in the Middle Ear Fluid Obtained From Patients With Otitis Media Associated With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. *Otol Neurotol*. 2018 Apr;39(4):e257-e262. doi: 10.1097/MAO.0000000000001708. PubMed PMID: 29342044.
15. Hasegawa J, Wakai S, Kono M, Imaizumi Y, Masuda S, Ishizu A, Honda K. An autopsy case of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated vasculitis accompanied by cryoglobulinemic vasculitis affecting the kidney, skin, and gastrointestinal tract. *Intern Med*. in press
16. 自己免疫疾患と NETosis 楠 由宏(北海道大学 大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野), 益田 紗季子, 外丸 詩野, 石津 明洋  
リウマチ科(0915-227X) 57 巻 4 号  
Page437-442(2017. 04) 解説
17. 【血管生物学と疾患】 日常業務でよく遭遇する血管病変の最新知見 血管炎の最新研究知見と病理(ANCA 関連血管炎を中心に)  
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) 病理と臨床(0287-3745)35 巻 8 号  
Page713-716(2017. 08) 解説/特集
18. 【免疫学の基本的知識およびリウマチ性疾患との関連について理解する】 好中球と NETosis 八反田 文彦(北海道大学 大学院医学研究科免疫・代謝内科学教室), 中沢 大悟, 石津 明洋リウマチ科(0915-227X) 58 巻 5 号  
Page467-473(2017. 11) 解説/特集
19. 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 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)  
*Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology(1882-0123)* 11 巻 4 号 Page296-299(2017. 10) 解説
20. 【血管炎の臨床 UPDATE】 血管炎の分類と病因 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) 医学のあゆみ(0039-2359) 263 巻 6 号  
Page481-484(2017. 11) 解説/特集
21. 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) と好中球細胞外トラップ (NETs) 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) リウマチ科 59(2) 200-205 2018
22. 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* 69:774-778, 2017

23. 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* 70:278-285, 2017
24. 大型血管炎-高安動脈炎と巨細胞性動脈炎-, 磯部光章, 診断と治療, 106, 169-175, 2018
25. Eponym について : 伊藤 聡(新潟県立リウマチセンター)新薬と臨牀(0559-8672)65 巻 5 号 Page727-730(2016. 05)
26. 【リウマチ性疾患における泌尿器・腎病変】シクロホスファミドによる出血性膀胱炎:伊藤 聡(新潟県立リウマチセンター リウマチ科)リウマチ科(0915-227X)56 巻 2 号 Page176-180(2016. 08)
27. リウマチ性疾患の感染症対策 Bio 治療における肝炎ケアについて:伊藤 聡(新潟県立リウマチセンター) : 臨牀リウマチ(0914-8760)28 巻 4 号 Page311-316(2016. 12)
28. 実臨床での抗核抗体検査結果の解釈 : 伊藤 聡(新潟県立リウマチセンター リウマチ科)臨床検査 第 61 巻 第 12 号 Page1469-1473 (2017)
29. Uno K, Muso E, Ito-Ihara T, Suzuki K. Cytokine/chemokine changes in plasma of patients with MPO-ANCA RPGN: Before and after IVIg therapy. *ADC Letter for Infectious Disease Control*. 2017; 4(2):41-43.
30. 日本臨床試験学会 臨床研究委員会, 樽野弘之, 伊藤陽一, 猪原登志子, 岩崎幸司, 岡崎愛, 奥澤淳司, 加賀山祐樹, 笠原正登, 川島勝, 河原直人, 信濃裕美, 杉山大介, 高野忠夫, 鄭迎芳, 徳増裕宣, 友平裕三, 野中美和, 林邦彦, 林佳子, 堀田和男, 村山敏典, 山上柳太郎, 山城浩一, 山崎晶司, 山本洋一, 吉田義一, 吉田浩輔. 臨床研究に関する課題. *薬理と治療* 2017; 45 (suppl-1) : 5034 -5041.
31. 黒田隆, 猪原登志子, 向井久美, 浅田隆太, 秋山治彦, 松田秀一. 【ステロイド関連大腿骨頭壊死症の予防と新しい治療】 特発性大腿骨頭壊死症に対する成長因子を用いた再生医療. *整形・災害外科(0387-4095)*60 巻 11 号 Page1393-1399 (2017. 10)
32. 内田治仁, 和田 淳 特集; 肺血管炎の基礎と臨床高安動脈炎における肺血管病変 呼吸器内科. 32(4) : 354-359, 2017
33. Okazaki T, Shinagawa S, Mikage H. Vasculitic syndrome - diagnosis and therapy -*J Gen Fam Med*. 2017;18:72- 78.
34. Hanaoka H, Yamada H, Kiyokawa T, Iida H, Suzuki T, Yamasaki Y, Ooka S, Nagafuchi H, Okazaki T, Ichikawa D, Shirai S, Shibagaki Y, Koike J, Ozaki S. Lack of partial renal response by 12 weeks after induction therapy predicts poor renal response and systemic damage accrual in lupus nephritis class III or IV. *Arthritis Res Ther*. 2017 Jan 13;19(1):4. doi: 10.1186/s13075-016-1202-z. PubMed PMID: 28086993; PubMed Central PMCID: PMC5237142.
35. Hanaoka H, Kiyokawa T, Iida H, Ishimori K, Takakuwa Y, Okazaki T, Yamada H, Ichikawa D, Shirai S, Koike J, Ozaki S. Comparison of renal response to four different induction therapies in Japanese patients with lupus nephritis class III or IV: A single-centre retrospective study. *PLoS One*. 2017 Apr 6;12(4):e0175152. doi: 10.1371/journal.pone.0175152. eCollection 2017. PubMed PMID: 28384208; PubMed Central PMCID: PMC5383240
36. Iida H, Hanaoka H, Asari Y, Ishimori K, Kiyokawa T, Takakuwa Y, Yamasaki Y, Yamada H, Okazaki T, Doi M, Ozaki S. Rhabdomyolysis in a Patient with Polyarteritis Nodosa. *Internal Medicine* 2017: DOI: 10.2169/internalmedicine.8913-17
37. Shinagawa S, Okazaki T, Ikeda M, Yudoh K,

- Kisanuki Y, Yaz, Yanagisawa M, Kawahata K, Ozaki S. T cells upon activation promote endothelin 1 production in monocytes via IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ . *Scientific Reports* 2017; 7: 14500.
38. Tomofumi Kiyokawa, Hironari Hanaoka, Harunobu Iida, Kana Ishimori, Yukiko Takakuwa, Yoshioki Yamasaki, Takahiro Okazaki, Shoichi Ozaki & Kimito Kawahata, Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in a patient with microscopic polyangiitis following low-dose intravenous cyclophosphamide: a possible pathogenic link with disease activity, *Modern Rheumatology Case Report*, <https://doi.org/10.1080/24725625.2017.1414913>, 2017
39. Fukuoka K, Sato Y, Sakurai H, Kawashima S, Kaname S, Arimura Y. A Dialysis Patient With Hyperphosphatemia, Hyperkalemia, and Azotemia Without an Excessive Intake. *Kidney Int Rep.* 2017 Feb 14;2(4):770-773. doi: 10.1016/j.ekir.2017.02.006. eCollection 2017 Jul. PubMed PMID: 29142992; PubMed Central PMCID: PMC5678649.
40. Higashihara E, Horie S, Kinoshita M, Harris PC, Okegawa T, Tanbo M, Hara H, Yamaguchi T, Shigemori K, Kawano H, Miyazaki I, Kaname S, Nutahara K. A potentially crucial role of the PKD1 C-terminal tail in renal prognosis. *Clin Exp Nephrol.* 2018 Apr;22(2):395-404. doi: 10.1007/s10157-017-1477-7. Epub 2017 Oct 5. PubMed PMID: 28983800; PubMed Central PMCID: PMC5838153.
41. 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.* 2017; 44: 118-122.
42. 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. *Journal of Dermatological Science* 2017;87:94-97
43. 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* 56(6): 1013-1018, 2017.
44. Isahaya K, Kawakami T, Shiraiishi M, Akiyama H, Hasegawa Y. Nerve conduction study of lower extremities in cutaneous arteritis patients with neurological manifestations. *J Dermatol.* 2017 Jun 30. doi: 10.1111/1346-8138.13946.
45. Kawakami T, Sora Takeuchi S, Soma Y. Elevated levels of serum IgM anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients with cancer-associated vasculitis. *International J Dermatol* 2017 Jun 19. doi: 10.1111/ijd.13689.
46. Higashihara E, Horie S, Kinoshita M, Harris PC, Okegawa T, Tanbo M, Hara H, Yamaguchi T, Shigemori K, Kawano H, Miyazaki I, Kaname S, Nutahara K. A potentially crucial role of the PKD1 C-terminal tail in renal prognosis. *Clin Exp Nephrol.* 2018 Apr;22(2):395-404. doi: 10.1007/s10157-017-1477-7. Epub 2017 Oct 5. PubMed PMID: 28983800; PubMed Central PMCID: PMC5838153.
47. 廣川悠季、北澤智子、松岡摩耶、川上民裕、村上富美子、浅利佑紗、下垂足・下垂手を生じた顕微鏡的多発血管炎の1例、皮膚科の臨床, 59巻5号, 559-563, 2017
48. 伊佐早健司、白石眞、田中啓太、佐々木梨衣、川上民裕、長谷川泰弘、皮膚生検により皮膚動脈炎による下肢多発性単ニューロパチーと診断し得た1例、臨床神経学, 57巻, 307-310, 2017
49. 川上民裕、両下腿から足背の浮腫と紫斑 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症, 日経メディカル, 596号, 69-70, 2017
50. 川上民裕、血管炎型皮疹 エリテマトーデスを究める, *Visual Dermatology*, 16巻, 8号, 772-774, 2017

51. 藤本学, 浅井純, 浅野善英, 石井貴之, 岩田洋平, 川上民裕, 小寺雅也, 安部正敏, 天野正宏, 池上隆太, 為政大幾, 磯貝善藏, 伊藤孝明, 井上雄二, 入澤亮吉, 大塚正樹, 尾本陽一, 加藤裕史, 門野岳史, 金子栄, 加納宏行, 川口雅一, 久木野竜一, 幸野健, 古賀文二, 境恵祐, 櫻井英一, 皿山泰子, 新谷洋一, 谷岡未樹, 谷崎英昭, 辻田淳, 土井直孝, 中西健史, 橋本彰, 長谷川稔, 林昌浩, 廣崎邦紀, 藤田英樹, 藤原浩, 前川武雄, 松尾光馬, 間所直樹, 茂木精一郎, 八代浩, 山崎修, 吉野雄一郎, レバヴァーアンドレ, 立花隆夫, 尹浩信. 膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドライン 創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン-4 日本皮膚科学会雑誌, 127 卷, 2033-2075, 2017
52. Kobayashi M, Shimojo H, Shingu K, Harada M, Kanno H: Skin-limited arteritis of small muscular arteries with giant cell-rich granulomatous inflammation in a patient with polymyalgia rheumatica. *Scand. J. Rheumatol.* doi: 10.1080/03009742, 2017
53. Kobayashi M, Ogawa E, Okuyama R, Kanno H: In vasculitis of small muscular arteries, activation of vessel-infiltrating CD8 T cells seems to be antigen-independent. *Virchows Arch.* doi: 10.1007/s00428-017-2264-2, 2017
54. 駒形 嘉紀(杏林大学 医学部腎臓・リウマチ膠原病内科) 【膠原病の難治性病態】 難治性 ANCA 関連血管炎, リウマチ科(0915-227X) 58 卷 1 号 Page40-45(2017. 07)
55. Ohashi K, Morishita M, Watanabe H, Sada KE, Katsuyama T, Miyawaki Y, Katsuyama E, Narazaki M, Tatebe N, Watanabe K, Kawabata T, Wada J. Central Diabetes Insipidus in Refractory Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. *Intern Med.* 2017 Nov 1;56(21):2943-2948. doi:10.2169/internalmedicine.8683-16. Epub 2017 Sep 25. PubMed PMID: 28943556; PubMed Central PMCID: PMC5709644.
56. Morishita M, Watanabe H, Yan M, Zeggar S, Hiramatsu S, Ohashi K, Miyawaki Y, Katsuyama E, Katsuyama T, Takano Narazaki M, Toyota Tatebe N, Sunahori Watanabe K, Kawabata T, Sada KE, Wada J. Azathioprine Intolerance in Japanese Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. *Intern Med.* 2017;56(13):1645-1650. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8287. Epub 2017 Jul 1. PubMed PMID: 28674351; PubMed Central PMCID: PMC5519464.
57. Matsuo S, Hayashi K, Morimoto E, Kato A, Sada KE, Watanabe H, Takano-Narazaki M, Sunahori-Watanabe K, Kawabata T, Wada J. The Successful Treatment of Refractory Polyarteritis Nodosa Using Infliximab. *Intern Med.* 2017;56(11):1435-1438. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8235. Epub 2017 Jun 1. PubMed PMID: 28566612; PubMed Central PMCID: PMC5498213.
58. Abe Y, Tada K, Yamaji K, Takasaki Y, Tamura N: Association of five-factor score with the mortality in Japanese patients with polyarteritis nodosa. *Modern Rheumatol.* 2017 Jun 26:1-5. doi: 10.1080/14397595.2017.1337265. [Epub ahead of print]
59. Matsuki-Muramoto Y, Nozawa K, Uomori K, Sekigawa I, Takasaki Y. Bortezomib treatment prevents glomerulosclerosis associated with lupus nephritis in a murine model through suppressive effects on the immune and renin-angiotensin systems. *Mod Rheumatol.* 2017 Jan;27(1):77-86. doi: 10.3109/14397595.2016.1170957. Epub 2016 May 11. PubMed PMID: 27166507.
60. Tsushima H, Morimoto S, Fujishiro M, Yoshida Y, Hayakawa K, Hirai T, Miyashita T, Ikeda K, Yamaji K, Takamori K, Takasaki Y, Sekigawa I, Tamura N. Kinase inhibitors of the IGF-1R as a potential therapeutic agent for rheumatoid arthritis. *Autoimmunity.* 2017 Aug;50(5):329-335. doi: 10.1080/08916934.2017.1344970. Epub 2017 Jul 6. PubMed PMID: 28682648.
61. Suzuki S, Nakano S, Ando S, Matsudaira R, Kanai Y, Yamanaka K, Takasaki Y. Hepcidin-25 gives an indication of the therapeutic effectiveness of tocilizumab in rheumatoid arthritis - Relationship between disease activity

- of rheumatoid arthritis and anemia. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017 Nov – Dec;57(6):637–640. doi: 10.1016/j.rbre.2016.09.004. Epub 2016 Oct 18. English, Portuguese. PubMed PMID: 29173704.
62. Nozawa K, Doe K, Uomori K, Sekigawa I, Takasaki Y, Yamaji K, Tamura N. Antiribonuclease H2 antibodies are an immune biomarker for systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity.* 2017 Jun;50(4):241–246. doi:10.1080/08916934.2017.1329422. Epub 2017 May 27. PubMed PMID: 28553742.
63. Ikeda K, Watanabe K, Hirai T, Tanji K, Miyashita T, Nakajima S, Uomori K, Morimoto S, Takamori K, Ogawa H, Takasaki Y, Sekigawa I. Mizoribine Synchronized Methotrexate Therapy should be Considered when Treating Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Various Combination Therapies. *InternMed.* 2017;56(10):1147–1152. doi: 10.2169/internalmedicine.56.7886. Epub 2017 May 15. PubMed PMID: 28502927; PubMed Central PMCID: PMC5491807.
64. Abe Y, Matsushita M, Tada K, Yamaji K, Takasaki Y, Tamura N. Clinical characteristics and change in the antibody titres of patients with anti-MDA5 antibody-positive inflammatory myositis. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Sep;56(9):1492–1497. doi: 10.1093/rheumatology/kex188. PubMed PMID: 28499006.
65. Mimori T, Harigai M, Atsumi T, Fujii T, Kuwana M, Matsuno H, Momohara S, Takei S, Tamura N, Takasaki Y, Ikeuchi S, Kushimoto S, Koike T. Safety and effectiveness of 24-week treatment with iguratimod, a new oral disease-modifying antirheumatic drug, for patients with rheumatoid arthritis: interim analysis of a post-marketing surveillance study of 2679 patients in Japan. *Mod Rheumatol.* 2017 Sep;27(5):755–765. doi: 10.1080/14397595.2016.1265695. Epub 2016 Dec 21. Erratum in: *Mod Rheumatol.* 2017 Sep;27(5):v. PubMed PMID: 27919207.
66. Chiba A, Tamura N, Yoshikiyo K, Murayama G, Kitagaichi M, Yamaji K, Takasaki Y, Miyake S. Activation status of mucosal-associated invariant T cells reflects disease activity and pathology of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2017 Mar 14;19(1):58. doi: 10.1186/s13075-017-1257-5. PubMed PMID:28288675; PubMed Central PMCID: PMC5348792.
67. Hirai T, Ikeda K, Fujishiro M, Tsushima H, Hayakawa K, Suzuki S, Yamaguchi A, Nozawa K, Morimoto S, Takasaki Y, Ogawa H, Takamori K, Tamura N, Sekigawa I. The effectiveness of new triple combination therapy using synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs with different pharmacological function against rheumatoid arthritis: the verification by an in vitro and clinical study. *Clin Rheumatol.* 2017 Jan;36(1):51–58. doi: 10.1007/s10067-016-3458-8. Epub 2016 Oct 25. PubMed PMID: 27783236.
68. Minowa K, Amano H, Ando S, Watanabe T, Ogasawara M, Kawano S, Kaneko T, Morimoto S, Yamaji K, Tamura N, Tokano Y, Hashimoto H, Takasaki Y. Disease flare patterns and predictors of systemic lupus erythematosus in a monocentric cohort of 423 Japanese patients during a long-term follow-up: The JUDE study. *Mod Rheumatol.* 2017 Jan;27(1):72–76. doi: 10.1080/14397595.2016.1192745. Epub 2016 Oct 19. PubMed PMID: 27539069.
69. Ito T, Tamura N, Okuda S, Tada K, Matsushita M, Yamaji K, Kato K, Takasaki Y. Elevated serum levels of soluble CD146 in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2017 Jan;36(1):119–124. doi: 10.1007/s10067-016-3434-3. Epub 2016 Oct 11. PubMed PMID: 27726047.
70. Abe Y, Tamura N, Yang KS, Matsuoka J, Kon T, Yamaji K, Hashimoto H, Tsuda H, Takasaki Y. Predictive factors for mortality in elderly Japanese patients with severe microscopic polyangiitis: A retrospective single-center study. *Mod Rheumatol* 27:315–319, 2017
71. Nakaoka H, Hirono K, Yamamoto S, Takasaki I, Takahashi K, Kinoshita K, Takasaki A, Nishida N, Okabe M, Ce W, Miyao N, Saito K, Ibuki K, Ozawa S, Adachi Y, Ichida F. MicroRNA-145-5p and microRNA-320a encapsulated in

- endothelialmicroparticles contribute to the progression of vasculitis in acute Kawasaki Disease. *Sci Rep.* 2018 Jan 17;8(1):1016. doi: 10.1038/s41598-018-19310-4. PubMed PMID: 29343815; PubMed Central PMCID: PMC5772486.
72. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Histopathological aspects of cardiovascular lesions in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 2017. [Epub ahead of print]
73. Masuda H, Kobayashi T, Hachiya A, Nakashima Y, Shimizu H, Nozawa T, Ogihara Y, Ito S, Takatsuki S, Katsumata N, Suzuki Y, Takenaka S, Hirono K, Kobayashi T, Suzuki H, Suganuma E, Takahashi K, Saji T; Committee of Survey on Infliximab use for Kawasaki disease. Infliximab for the Treatment of Refractory Kawasaki Disease: A Nationwide Survey in Japan. *J Pediatr.* 2018 Apr;195:115-120. e3. doi:10.1016/j.jpeds.2017.10.013. Epub 2017 Dec 7. PubMed PMID: 29224935.
74. 高橋啓. 川崎病の最近の動向—川崎病全国調査成績を中心に—. *皮膚病診療.* 39(5):464-469, 2017.
75. 渡部 芳子(川崎医科大学 生理学 1), 高安動脈炎, 本血管外科学会雑誌, 26 巻 1 号 Page25-31(2017. 02)
76. 【動脈・静脈の疾患(下)-最新の診断・治療動向-】 血管炎 小型血管炎 ANCA 関連血管炎 多発血管炎性肉芽腫症, 遠藤 由佳梨, 田村 直人, 日本臨床 75 巻増刊 5 動脈・静脈の疾患(下) Page973-977(2017. 07)
77. 【動脈・静脈の疾患(下)-最新の診断・治療動向-】 血管炎 小型血管炎 ANCA 関連血管炎 顕微鏡的多発血管炎, 安倍 能之, 田村 直人, 日本臨床(0047-1852) 75 巻増刊 5 動脈・静脈の疾患(下) Page968-972(2017. 07)
78. 中小血管炎の予後. 安倍 能之, 田村 直人, *リウマチ科* 58 巻 5 号 Page537-542(2017. 11)
79. Hirano F, Yokoyama W, Yamazaki H, Amano K, Kawakami A, Hayashi T, Tamura N, Yasuda S, Dobashi H, Fujii T, Ito S, Kaneko Y, Matsui T, Okuda Y, Saito K, Suzuki F, Yoshimi R, Sakai R, Koike R, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M; T2T Epidemiological Study Group. Achieving simplified disease activity index remission in patients with active rheumatoid arthritis is associated with subsequent good functional and structural outcomes in a real-world clinical setting under a treat-to-target strategy. *Mod Rheumatol.* 2017 Sep;27(5):811-819. doi: 10.1080/14397595.2016.1265726. Epub 2016 Dec 21. PubMed PMID: 27919205.
80. 【血管炎の臨床 UPDATE】 多発血管炎性肉芽腫症, 土橋 浩章, 亀田 智広, *医学のあゆみ* (0039-2359) 263 巻 6 号 Page511-515(2017. 11)
81. 【リウマチ性多発筋痛症】 リウマチ性多発筋痛症と巨細胞性動脈炎, 土橋 浩章, 亀田 智広, *リウマチ科*, 57 巻 6 号 Page566-571(2017. 06)
82. Nakaoka Y. Response to: 'Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis' by Lee and Song. *Ann Rheum Dis.* 2018 Feb 10. pii: annrheumdis-2017-212871. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212871. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29440039.
83. 【心臓と血管の慢性炎症(生活習慣病)】 肺高血圧症と炎症, 中岡 良和, 別冊 *Bio Clinica: 慢性炎症と疾患* 7 巻 1 号 Page49-53(2018. 02)
84. 【血管炎症候群の新治療ガイドライン】 大型血管炎の治療ガイドライン 高安動脈炎・巨細胞性動脈炎, 中岡 良和, 炎症と免疫, 26 巻 1 号 Page25-32(2017. 12)
85. 【脳血管障害 診療のエッセンス】 その他の脳血管障害の診断と治療 高安動脈炎, 中

- 岡 良和, 日本医師会雑誌(0021-4493) 146 巻  
特別 1 Page S218-S220(2017. 06)
86. 中山健夫. 医療現場におけるヘルスコミュニケーション: 共有意志決定(Shared decision making)とは何か. 循環 plus. 2017 July;17(9):10-12
87. Miyabe C, Miyabe Y, Komiya T, Shioya H, Miura NN, Takahashi K, Ohno N, Tsuboi R, Luster AD, Kawai S, Miyasaka N, Nanki T. A sphingosine 1-phosphate receptor agonist ameliorates animal model of vasculitis. *Inflamm Res.* 2017 Apr;66(4):335-340. doi: 10.1007/s00011-016-1018-y. Epub 2016 Dec 10. PubMed PMID:27942751.
88. 【今、話題になっていること-耳鼻咽喉科編】新しい疾患の提唱 ANCA 関連血管炎性中耳炎(OMAAV) (解説/特集) Author: 岸部 幹(旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科), 原渕保明 Source: 日本医事新報 (0385-9215) 4846 号 Page36-39(2017. 03)
89. 各科臨床のトピックス ANCA 関連血管炎性中耳炎(OMAAV) (解説) Author: 岸部 幹(旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科), 原渕保明 Source: 日本医師会雑誌 (0021-4493) 146 巻 2 号 Page274-275(2017. 05)
90. 【中耳・内耳疾患を見逃さない!】 ANCA 関連血管炎性中耳炎(OMAAV) (解説/特集): Author: 岸部 幹(旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科), 原渕保明: Source: ENTONI (1346-2067) 208 号 Page24-31(2017. 07)
91. 【知っておきたい難治性副鼻腔疾患の診療】多発血管炎性肉芽腫症, 岸部 幹, 林 達哉, 耳鼻咽喉科・頭頸部外科, 89 巻 12 号 Page998-1007(2017. 11)
92. 【診断に苦慮した耳鼻咽喉科疾患-私が経験した症例を中心に-】 鼻中隔穿孔、鞍鼻, 岸部 幹, ENTONI, 205 号 Page85-92(2017. 04)
93. ANCA 関連血管炎性中耳炎(OMAAV), 岸部 幹, リウマチ科, 58 巻 2 号 Page224-231(2017. 08)
94. 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. 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. *Mod Rheumatol.* 2017 Jan;27(1):87-94. doi: 10.1080/14397595.2016.1177926. Epub 2016 May 11.
95. Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Furukawa T, Ando M, Murotani K, Mishima M, Inoue Y, Ogura T, Bando M, Hagiwara K, Suda T, Chiba H, Takahashi H, Sugiyama Y, Homma S. Disease severity staging system for idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Respirology.* 2017;22:1609-1614.
96. Mato N, Hirahara K, Ichikawa T, Kumagai J, Nakayama M, Yamasawa H, Bando M, Hagiwara K, Sugiyama Y, Nakayama T. Memory-type ST2+CD4+ T cells participate in the steroid-resistant pathology of eosinophilic pneumonia. *Sci Rep.* 2017;7:6805.
97. 坂東政司. 特集 世界が注目する疾患; 特発性間質性肺炎・特発性肺線維症. 抗線維化薬治療の開始, 終了のタイミング 1) ピルフェニドン. *呼吸器内科* 2017; 32: 232-238.
98. 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):216-222.

99. 診療ガイドライン at a glance : エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群 (RPGN) 診療ガイドライン 2014. 日本内科学会雑誌 2017, 106(2): 272-278.
100. 【血管炎の臨床 UPDATE】高安動脈炎, 前嶋 康浩, 医学のあゆみ, 263 巻 6 号 Page485-489(2017. 11)
101. 【動脈・静脈の疾患(下)-最新の診断・治療動向-】血管炎 大型血管炎 高安動脈炎, 前嶋 康浩, 磯部 光章, 日本臨床, 75 巻増刊 5 動脈・静脈の疾患(下) Page946-951(2017. 07)
102. Nguyen HT, Tsuchiya MC, Yoo J, Iida M, Agusa T, Hirano M, Kim EY, Miyazaki T, Nose M, Iwata H. Strain differences in the proteome of dioxin-sensitive and dioxin-resistant mice treated with 2, 3, 7, 8-tetrabromodibenzo-p-dioxin. Arch Toxicol. 2017 Apr;91(4):1763-1782. doi: 10.1007/s00204-016-1834-4. Epub 2016 Sep 7. PubMed PMID: 27604104.
103. Matsuyama K, Mizutani Y, Takahashi T, Shu E, Kanoh H, Miyazaki T, Seishima M. Enhanced dendritic cells and regulatory T cells in the dermis of porokeratosis. Arch Dermatol Res. 2017 Nov;309(9):749-756. doi: 10.1007/s00403-017-1779-3. Epub 2017 Sep 11. PubMed PMID: 28894928.
104. Kawashima M, Usui T, Okada H, Mori I, Yamauchi M, Ikeda T, Kajita K, Kito Y, Miyazaki T, Fujioka K, Ishizuka T, Morita H. TAFRO syndrome: 2 cases and review of the literature. Mod Rheumatol. 2017 Nov;27(6):1093-1097. doi:10.3109/14397595.2015.1059982. Epub 2015 Jul 20. PubMed PMID: 26052800.
105. Nakajima T, Yoshifuji H, Shimizu M, Kitagori K, Murakami K, Nakashima R, Imura Y, Tanaka M, Ohmura K, Matsuda F, Terao C, Mimori T. A novel susceptibility locus in the IL12B region is associated with the pathophysiology of Takayasu arteritis through IL-12p40 and IL-12p70 production. Arthritis Res Ther. 2017 Sep 6;19(1):197. doi: 10.1186/s13075-017-1408-8.
106. Nakayama Y, Yoshifuji H, Mori M, Kuramoto N, Murakami K, Nakashima R, Imura I, Ohmura K, Handa T, Miyagawa-Hayashino A, Yokoi H, Mimori T. A concomitant case of pathologically proven IgG4-related disease and ANCA-associated vasculitis: case report. Mod Rheumatol Case Rep, 2(1), 84-91, 2017
107. 吉藤 元. 高安動脈炎の遺伝学的要因. リウマチ科 58(4):405-11, 2017
108. 吉藤 元. 高安動脈炎に伴う肺高血圧症. Pulmonary Hypertension Update 3(2): 134-42, 2017

H. 知的財産権の出願・登録  
なし

別添 4

### Ⅲ. 分担研究報告

# 【大型血管炎臨床分科会】

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

**大型血管炎臨床分科会報告**

分科会長：

中岡 良和 国立循環器病研究センター 研究所血管生理学部 部長

研究分担者：

赤澤 宏 東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 講師  
石井 智徳 東北大学病院 臨床研究推進センター 臨床研究実施部門 特任教授  
磯部 光章 榊原記念病院／東京医科歯科大学 循環制御内科学 院長/特命教授  
内田 治仁 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 CKD・CVD 地域連携包括医療学講座 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  
新納 宏昭 九州大学大学院医学研究院医学教育学 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 部長  
種本 和雄 川崎医科大学心臓血管外科 教授  
長谷川 均 愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学 准教授  
前嶋 康浩 東京医科歯科大学医学部附属病院循環器内科学 講師  
吉藤 元 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 助教

研究協力者：

伊藤 秀一 横浜市立大学発生成育小児医療学教室 教授  
小西 正則 東京医科歯科大学大学院 循環制御内科学 助教  
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  
重松 邦広 国際医療福祉大学三田病院血管外科 教授  
中野 直子 愛媛大学医学部小児科学 助教  
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  
宮前 多佳子 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  
森 啓悦 国立循環器病研究センター 研究所 血管生理学部 流動研究員  
渡部 芳子 川崎医科大学生理学1 特任講師

研究要旨 臨床疫学研究を実施することで大型血管炎に関するエビデンスを集積して、診断・治療のガイドラインの作成・改良を進める。本研究活動によって医療者や患者に対して大型血管炎に関連する情報を発信することで、社会への疾患の啓発と普及を進める。

A. zzzz 研究目的：

高安動脈炎 (TAK) や巨細胞性動脈炎 (GCA) などの大型血管炎は希少疾患であり、診断や治療法は未だ十分に確立されているとは言えない。一般診療医が正確にこれらの疾患の鑑別診断をして安全性・有効性の高い治療を選択できる様にするためには、最新の情報に基づく診療ガイドライン (CPG) が必要である。2015~2016 年度合同研究班で CPG を 9 年ぶりの改訂を進めてが、本年度は CPG 改訂を継続して進めるとともに、平成 27 年度より実施中の疫学調査 (大型血管炎の後向き、前向き登録研究) を継続して遂行して、我が国の大型血管炎に対する診療・治療の実態を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法：

前向き研究、後向き研究共に 36 施設で倫理委員会承認を得て、実施中である。現在までに、前向き 110 症例、後向き 311 症例が登録されている。前向き研究では GCA は 71 例 (内 2 例死亡)、TAK は 39 例 (内 1 例脱落)、後向き研究では GCA は 145 例、TAK は 166 例である。

後向き研究では、2007 年 4 月 1 日から 2014 年 3 月 31 日に主治医の判断により TAK あるいは GCA と診断されて、新たにステロイド療法が開始された患者、およびに再発例に対して PSL 0.5mg/kg 以上を開始した患者あるいは生物学的製剤の投与が新たに開始された患者を対象とし、臨床症状、画像所見、治療内容、合併症、転帰に関する解析を行った。

前向き研究では、患者を登録後 3 年間にわたり調査するが、その間に血清・血漿のサンプルを収集して東京医科歯科大学に集積する。

血管炎症候群の診療ガイドライン改訂においては、2017 年 4~6 月にテキスト量を 3 分の 1 にしたダイジェスト版を作成、7~8 月

にその内容を修正、9 月に字体・様式・略語を統一した。2017 年改定版について、9~11 月に外部評価者によるチェックを行い、11~12 月に各学会の承認を得る作業を行った。2018 年 1 月 10 日に日本循環器学会に提出、ライフサイエンス出版(株)に依頼してゲラ作成・校正作業を行い、2018 年 3 月 22 日に完成した。2018 年 3 月 23 日に Web 配信を開始して (<http://www.j-circ.or.jp/guideline/index.htm>)、同日に日本循環器学会でガイドラインに関する最初の講演 (磯部) とプレスリリースを行った。

C. 研究結果

後向き研究では 145 名の GCA と 166 名の TAK が登録された。GCA144 名中、75 名が画像所見で大動脈病変を認め、大動脈病変合併 GCA の約半数が頭蓋動脈の病変あるいは筋骨格症状を認めた。大動脈病変の画像所見は大動脈壁の炎症所見が主体で、動脈狭窄や動脈瘤の頻度は少なかった。大動脈病変のある GCA は大動脈病変のない GCA と比較して、免疫抑制薬が多く使用され、初回再発率には差が見られないが、低用量のコルチコステロイドでの寛解を達成しにくいことが示唆された。TAK166 例中、135 例が初発症例、31 例が再発症例であった。診断時 40 歳未満の症例と 40 歳以上の症例で 3 年生存率には差はなく寛解後再発率にも差は見られなかった。

血管炎症候群の診療ガイドラインの改訂は 2018 年 3 月に完成の運びとなった。また、2017 年 8 月 25 日に抗 IL-6 受容体抗体 tocilizumab (TCZ) が TAK と GCA に薬事承認されたこと、そして 2018 年 4 月 1 日付で FDG-PET 検査が大型血管炎と診断のついた患者での疾患活動性、病変の範囲の診断に用いることが承認予定となったことを受けて、診療ガイドライン改訂版にもこれらの内容を盛り込んだ。

診療ガイドラインの改定にあわせて、TAK 診断基準の改定が必要と判断されたため、厚生労働省と相談の上で診断基準の改訂を行った。

横断協力分科会と協力して、社会への情報発信をはかるため、血管炎に関する市民公開講座を 2018 年 1 月 14 日に大阪で開催した。また、第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会にてリウマチ学会と調査班の合同で「血管炎治療のガイドラインを考える」シンポジウム（2017 年 4 月 20 日）を開催して、第 82 回日本循環器学会で会長特別企画「新しい時代を迎える大型血管炎の診断・治療の最前線」（2018 年 3 月 25 日：大阪）を開催した。

#### （倫理面への配慮）

疫学調査研究では疫学研究倫理指針に基づき、前向き研究に関しては外来受診時に患者説明書を用いて、文書と口頭で説明を行って、研究協力に関して同意書を文書で取得する。また、後ろ向き研究に関しては、外来に研究に関するポスター掲示、または診療科の WEB に情報を掲示して、研究対象患者に研究実施を通知する。

#### D. 考察：

後ろ向き研究では、本邦の GCA では大動脈病変の頻度が多く、大動脈病変が治療成績と関連する可能性が示唆された。また、今後は小児期発症の高安動脈炎における病態・予後を成人期発症例と比較検討するため、対象症例の抽出を行って解析を進めるとともに、高安動脈炎患者での妊娠事例についても実態調査（妊娠に向けた内科的・外科的対応の実際、妊娠経過中の疾患活動性、胎児・新生児を含む周産期状況）を進めて、小児・妊婦関連のエビデンス集積も進めて行く必要がある。

診療ガイドライン改訂においては、診断基準はコホートによる検証が不十分であり、2006-2007 年度版の骨子を変えず医学の進歩

を踏まえて検査法などの改訂にとどまった。GCA に対する TCZ は有効性を示した 2 つの RCT が存在し治療推奨レベル A に相当したが、TAK に対する TCZ は 1 つの RCT のみで初期エンドポイントを満たさなかったことからレベル B とせざるをえず、治療フローチャートにおける各薬剤の位置づけは、MTX 等の免疫抑制薬と同列として記載をした。今後、TCZ の TAK、GCA に投与された症例のエビデンスを集積して、ガイドラインを改良する必要がある。また、TCZ 治療に経験の少ない循環器内科医、一般内科医に対しての啓発・普及を目的とした大型血管炎に対する TCZ 治療ガイドラインを作成する必要がある。

#### E. 結論

前向き研究では継続して症例登録と解析を進め、後ろ向き研究ではデータ解析から論文文化を進めて、情報発信を進めて行く予定である。後ろ向き研究では、本邦の GCA の臨床像の実態とステロイドによる治療の実態が明らかになった。今後は GCA コホートで有害事象や後遺症の評価を行い、TAK についても本邦における治療の実態を明らかにするとともに、TAK と GCA の臨床像の比較検討も行って、TAK と GCA の診療ガイドラインの改訂に有用なエビデンスの創製と重症度分類の見直しを検討して行く。

診療ガイドラインの改訂は 2018 年 3 月に完成の運びとなった。また、2017 年 8 月に高安動脈炎と巨細胞性動脈炎に対して薬事承認された TCZ 治療に関するステートメントを、今後分科会で作製して、関連学会からの承認を得て普及をはかって行く。

#### F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nakaoka Y. Response to: 'Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis' by Lee and Song. *Ann Rheum Dis.* 2018 Feb 10. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212871.
2. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, Nomura A, Yoshida S, Nishimoto N. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis.* 2018 Mar; 77(3):348-354. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211878. Epub 2017 Nov 30.
3. 中岡良和. 高安動脈炎. 日本医師会雑誌. 生涯教育シリーズ(92) 脳血管障害診療のエッセンス. S146(1), S218-S220, 2017
4. 中岡良和. 大型血管炎の治療ガイドライン. 炎症と免疫. 26(1), 25-32, 2018
5. Ikeda T, Fujii H, Nose M, Kamogawa Y, Shirai T, Shirota Y, Ishii T, Harigae H. Bortezomib treatment induces a higher mortality rate in lupus model mice with a higher disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2017 Aug11; 19(1):187. doi:10.1186/s13075-017-1397-7.
6. Ogata A, Tanaka Y, Ishii T, Kaneko M, Miwa H, Ohsawa S; SHINOBI study group. A randomized, double-blind, parallel-group, phase III study of shortening the dosing interval of subcutaneous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to subcutaneous tocilizumab every other week: Results of the 12-week double-blind period. *Mod Rheumatol.* 2018 Jan;28(1):76-84.
7. 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* 69:774-778, 2017
8. 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* 70:278-285, 2017
9. 磯部光章: 心臓と血管の慢性炎症(生活習慣病) 9 大型血管炎-巨細胞性動脈炎と高安動脈炎- 別冊 BIO Clinica 慢性炎症と疾患 p54-58, 2018
10. 磯部光章: 大型血管炎-高安動脈炎と巨細胞性動脈炎- 診断と治療 Vol. 106-No. 2 特集 血管の炎症を俯瞰する p 169-175, 2018
11. Okazaki T, Shinagawa S, Mikage H. Vasculitic syndrome - diagnosis and therapy - *J Gen Fam Med.* 2017 18: 72-78.
12. Shinagawa S, Okazaki T, Ikeda M, Yudoh K, Kisanuki Y, Yaz, Yanagisawa M, Kawahata K, Ozaki S. T cells upon activation promote endothelin 1 production in monocytes via IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ . *Scientific Reports* 2017 7: 14500.
13. 杉原毅彦. 巨細胞性動脈炎 医学のあゆみ 263 巻6号 P.491-494, 2017
14. Hara A, Wada T, Sada KE, Amano K, Dobashi H, Harigai M, Takasaki Y, Yamada H, Hasegawa H, Hayashi T, Fujimoto S, Muso E, Kawakami T, Homma S, Yoshida M, Hirahashi J, Ogawa N, Ito S, Makino H, Arimura Y; Research Committee on Intractable Vasculitides and the Strategic Study Group to Establish the Evidence for Intractable Vasculitis Guideline . Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Japan: A nationwide, prospective cohort study. *J Rheumatol.* 2018 Feb 1. pii: jrheum.170508. doi: 10.3899/jrheum.170508. [Epub ahead of print]
15. Ishizaki J, Takemori A, Suemori K, Matsumoto T, Akita Y, Sada KE, Yuzawa Y, Amano K, Takasaki Y, Harigai M, Arimura Y, Makino H, Yasukawa M, Takemori N, Hasegawa H; Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and the Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of

- Health, Labour and Welfare of Japan. Targeted proteomics reveals promising biomarkers of disease activity and organ involvement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2017 Sep 29;19(1):218. doi: 10.1186/s13075-017-1429-3.
16. Nakajima T, Yoshifuji H, Shimizu M, Kitagori K, Murakami K, Nakashima R, Imura Y, Tanaka M, Ohmura K, Matsuda F, Terao C, Mimori T. A novel susceptibility locus in the IL12B region is associated with the pathophysiology of Takayasu arteritis through IL-12p40 and IL-12p70 production. *Arthritis Res Ther.* 2017 Sep 6;19(1):197. doi: 10.1186/s13075-017-1408-8.
  17. Nakayama Y, Yoshifuji H, Mori M, Kuramoto N, Murakami K, Nakashima R, Imura I, Ohmura K, Handa T, Miyagawa-Hayashino A, Yokoi H, Mimori T. A concomitant case of pathologically proven IgG4-related disease and ANCA-associated vasculitis: case report. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2017 Dec 8;2(1):84-91. doi: 10.1080/24725625.2017.1408551.
  18. 吉藤 元. 高安動脈炎の遺伝学的要因. *リウマチ科* 58(4):405-11, 2017
  19. Miyamae T, Takei S, Itoh Y, Yamanaka H. Survey of attitudes of non-pediatric rheumatologists among councilors of the Japan College of Rheumatology regarding transitional care. *Mod Rheumatol.* 2017 Nov;27(6):1047-1050. doi: 10.1080/14397595.2017.1285846. Epub 2017 Mar 23.
  20. Nakano N, Mori M, Umebayashi H, Iwata N, Kobayashi N, Masunaga K, Imagawa T, Murata T, Kinjo N, Nagai K, Miyoshi M, Takei S, Yokota S, Ishii E. Characteristics and outcome of intractable vasculitis syndrome in children: Nationwide survey in Japan. *Mod Rheumatol.* 2017 Dec 8:1-6, doi: 10.1080/14397595.2017.1404700
2. 学会発表
  1. 中岡良和. ステロイド治療抵抗性大型血管炎の治療. シンポジウム6「膠原病の難治性病変」第32回日本臨床リウマチ学会, 神戸ポートピアホテル (神戸), 2017年12月3日
  2. 中岡良和. 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の病態と治療. 第22回日本血管病理研究会, 東邦大学医療センター大橋病院教育棟 (東京), 2017年11月11日
  21. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, Nishimoto N. Long-Term Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Refractory Takayasu Arteritis Treated Continuously Over 52 Weeks: Results from Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial and Open-Label Extension in Japan. American College of Rheumatology 2017 (ACR2017), San Diego. Nov 5<sup>th</sup>, 2017
  3. 中岡良和. 大型血管炎の診療ガイドライン, 特別企画シンポジウム「血管炎治療のガイドラインを考える」. 第61回日本リウマチ学会総会学術集会, 福岡, 2017年4月20日
  4. 磯部光章: 北海道血管炎セミナー講演「高安動脈炎の診断と治療」2017年11月29日
  5. 新納宏昭 大型血管炎の病態とサイトカインの役割 第45回日本臨床免疫学会総会 2017年9月28日 京王プラザホテル
  22. Sugihara T, Hasegawa H, Uchida H, Yoshifuji H, Nakaoka Y, Watanabe Y, Amiya E, Konishi M, Arimura Y, Isobe M, and for the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED). Characteristics and Treatment Outcomes of Giant Cell Arteritis with Large-Vessel Lesions in a Nationwide, Retrospective Cohort Study in Japan American College of Rheumatology 2017 (ACR2017), San Diego. Nov 5<sup>th</sup>, 2017
  23. Watanabe T, Tanemoto K. Demand for surgical treatment in Japanese patients with Takayasu arteritis. The 18th Congress of Asian Society for Vascular Surgery and the 12th Asian Venous Forum (ASVS 2017), Malaysia. Oct 26<sup>th</sup>, 2017
  24. Ishizaki J, Takemori A, Suemori K, Matsumoto

- T, Akita Y, Yasukawa M, Takemori N, Hasegawa H and for the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED). Identification of circulating biomarkers of disease activity and organ involvement in ANCA-associated vasculitis by targeted proteomics. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting. San Diego, USA. 2017. 11. 6.
6. 吉藤 元. シンポジウム 11 高安動脈炎の遺伝学的要因と治療応用. 日本リウマチ学会 (博多), 2017年4月21日
  25. Nakajima T, Yoshifuji H, Terao C, Murakami K, Nakashima R, Imura Y, Ohmura K, Mimori T. The SNP rs6871626 Located in IL12B Region may Influence on Vascular Lesions of Takayasu Arteritis. 欧州リウマチ学会(マドリッド), 2017年6月16日
  26. Gon Y, Yoshifuji H, Nakajima T, Murakami K, Nakashima R, Ohmura K, Terao C, Mimori T. Efficacy of Biologics in Patients with Refractory Takayasu Arteritis and Analysis of Their Genetic Backgrounds. 欧州リウマチ学会(マドリッド), 2017年6月16日
  7. 吉藤 元. 特別講演 1 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の Update. 日本リウマチ学会近畿支部学術集会 (大阪), 2017年9月2日
  8. 西村謙一, 大原亜沙実, 野澤智, 原良紀, 伊藤秀一. 難治性 IgA 血管炎に対する免疫グロブリン療法の有効性と安全性の検討 第 120 回日本小児科学会学術集会、2017年4月、東京
  9. 西村謙一, 大原亜沙実, 服部成良, 野澤智, 原良紀, 伊藤秀一. 当科における小児期発症高安動脈炎 17 例の臨床的解析 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、2017年10月、京都
  10. 伊奈真一郎, 西村謙一, 清水博之, 大原亜沙実, 原良紀, 野澤智, 伊藤秀一. インフリキシマブを単回投与した川崎病患者におけるツベルクリン反応の意義 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、2017年10月、京都
  11. 西村謙一, 大原亜沙実, 服部成良, 野澤智, 原良紀, 鉾碯竜範, 伊藤秀一. 川崎病と診断された全身型若年性特発性関節炎患者の特徴と群馬スコア 第 37 回日本川崎病学会・学術集会、2017年10月、東京
3. 診療ガイドライン作成
- 血管炎症候群の診療ガイドライン (2017年改訂版): 磯部光章 (班長), 小室一成, 杉原毅彦, 種本和雄, 中岡良和, 長谷川均, 吉藤元, 内田治仁, 宮田哲郎, 渡部芳子  
2018年3月23日、Web 配信開始。
- H. 知的財産権の出願・登録  
なし

# 【中小型血管炎臨床分科会】

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

**中・小型血管炎に関する調査研究**

分科会長：

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

研究分担者：

天野 宏一 埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 教授  
伊藤 聡 新潟県立リウマチセンターリウマチ科 副院長  
勝又 康弘 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 講師  
駒形 嘉紀 杏林大学医学部第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科 准教授  
佐田 憲映 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学講座 准教授  
高橋 啓 東邦大学医学部病院病理学講座 教授  
田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科 教授  
土橋 浩章 香川大学医学部附属病院膠原病・リウマチ内科 准教授  
長坂 憲治 東京医科歯科大学大学院膠原病・リウマチ内科 非常勤講師  
青梅市立総合病院リウマチ膠原病科 部長  
中山 健夫 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授  
南木 敏宏 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 教授  
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  
本間 栄 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 教授  
和田 隆志 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科腎臓内科学 教授

研究協力者：

渥美 達也 北海道大学大学院医学研究院 免疫・代謝内科学教室 教授  
鮎沢 衛 日本大学小児科 准教授  
池谷 紀子 杏林大学第一内科(腎臓・リウマチ膠原病内科) 助教  
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  
伊藤 秀一 横浜市立大学発生成育小児医療学教室 教授  
井上 永介 聖マリアンナ医科大学医学教育文化部門(医学情報学) 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  
奥 健志 北海道大学大学院 内科Ⅱ 助教  
加藤 将 北海道大学病院内科Ⅱ 助教

金子 修三 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 講師  
唐澤 一徳 東京女子医科大学第四内科（腎臓内科） 助教  
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 教授  
川嶋 聡子 杏林大学医学部第一内科（腎臓・リウマチ膠原病内科） 任期制助教  
神田 祥一郎 東京大学小児科 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 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  
小寺 雅也 独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院  
JCHO（ジェイコー）中京病院 皮膚科部長 膠原病リウマチセンター長  
小林 徹 国立成育医療研究センター臨床研究開発センター 室長  
小林 正樹 東京女子医科大学病院 神経内科 助教  
小川 法良 浜松医科大学第三内科 講師  
小松田 敦 秋田大学医学部血液・腎臓・リウマチ内科 准教授  
鈴木 啓之 和歌山県立医科大学小児科 教授  
鈴木 美紀 東京女子医科大学病院 神経内科 准講師  
田中 良哉 産業医科大学医学部第1内科学講座 教授  
関谷 潔史 国立病院機構相模原病院 アレルギー科 医長  
中野 直子 愛媛大学医学部小児科学 助教  
中屋 来哉 岩手県立中央病院腎センター腎臓リウマチ科 副腎センター長  
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  
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  
萩野 昇 帝京大学ちば総合医療センター 第三内科学講座（血液・リウマチ） 講師  
服部 元史 東京女子医科大学医学部腎臓小児科 教授  
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 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 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  
堀場 恵 東京女子医科大学病院 神経内科 非常勤講師  
本間 則行 新潟県立新発田病院内科 副院長  
三浦 健一郎 東京女子医科大学医学部腎臓小児科 講師  
宮前 多佳子 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  
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  
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

研究要旨 中・小型血管炎に属する指定難病のうち、顕微鏡的多発血管炎(MPA)、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(PAN)、結節性多発動脈炎(PAN)のほか、悪性関節リウマチ(MRA)、抗リン脂質抗体症候群(APS)のうち、後者4疾患につき診療ガイド(治療の手引き)の作成作業が進行している。さらに、各疾患について指定難病の重症度分類、診断基準の見直し作業を行っている。

#### 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)に属する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のほか、結節性多発動脈炎(PAN)、IgA血管炎、抗糸球体基底膜抗体病(抗GBM病)、クリオグロブリン血症性血管炎、低補体血症性蕁麻疹様血管炎(抗C1q血管炎)が含まれる。また、関節リウマチや他の膠原病に合併する血管炎も、しばしば中・小型血管を障害する。このうち、AAVの各疾患、PAN、IgA血管炎、抗GBM病の一部(腎炎)、悪性関節リウマチ(MRA)が指定難病に認定されている。本研究の目的は、これらの対象疾患、および小児に見られる川崎病について、厚労省診断基準、重症度分類、診療ガイドライン(clinical practice guideline, CPG)等の作成・モニタリングと評価・改訂・普及に資する研究を主体的に実施し、関連学会等の承認を得ることである。小児血管炎については、その実態について十分な理解が得られていないため、小児科領域における難治性血管炎研究を横断的に推し進め成人例と比較検討することにより小児難治性血管炎の特徴を明らかにし、小児血管炎に対する理解の普及・啓発をはかること、診断・診療ガイドラインに反映させることを目指す。

#### B. 研究方法

1) AAV診療ガイドラインの評価: GRADE法に準拠したANCA関連血管炎診療ガイドライン2017が上梓された。今後は、横断協分科会と協力し、本ガイドラインの普及と関連学会での承認、このガイドラインの評価と効果検証に向けての作業を開始し、その結果を、啓発

方法の改善や将来の改訂につなげる。

- 2) AAV以外のガイドライン・診療指針の作成: 当分科会が担当する指定難病であるEGPA, PAN, MRAに加え、抗リン脂質抗体症候群(APS)についても本研究グループでCPGを作成する。川崎病については、既存の「診断の手引き」の改訂作業を日本川崎病学会と共同で進める。
- 3) 指定難病の重症度分類、診断基準の見直し: まず分科会内で作業部会(WG)を立ち上げ、班員および関連学会から意見を収集し、指定難病データベース(臨床個人調査票)等を分析して、問題点を整理する。関連学会と協力し改訂案を作成し、関連学会の承認を得て最終案とする
- 4) 臨床個人調査表の疫学研究: 初年度は、PANとMRAについて平成25年度、26年度の臨床個人調査表データに基づいた疫学的解析を開始する。
- 5) 小児例について: 1)小児科医からなる小児高安動脈炎、結節性多発動脈炎、川崎病、ANCA関連血管炎に関する研究を大型血管炎臨床分科会および中・小型血管炎臨床分科会の中で実施する。2)成人における各種疾患との比較において、小児の難治性血管炎疾患の特徴を明らかにする。3)血管炎症候群治療の手引き(EGPA, PAN)作成に小児血管炎体制として参画する。4)横断協分科会の御協力のもと、本班ホームページから各種小児血管炎研究体制に関する情報を入手しやすくする。5)市民公開講座について横断協分科会に協力する。

(倫理面への配慮)

今年度は人を対象とする医学系研究に関する倫理

指針に該当する研究は実施していない。

C. 研究結果

1) **AAV診療ガイドラインの評価:** 日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本呼吸器学会、日本アレルギー学会、日本小児リウマチ学会、日本小児腎臓学会、日本神経学会、日本皮膚科学会、日本脈管学会にガイドラインの承認を依頼した。日本リウマチ学会、日本脈管学会、日本腎臓学会から年度内に承認が得られた。

2) **4疾患の診療指針の作成:**

統括委員会（針谷、要、天野、田村、高橋、長坂）において、EGPA, PAN, MRA, APS 各疾患の診療指針作成WGの責任者と作成メンバーを決定後（EGPAとPANについては小児科からも参加）、治療のアルゴリズム、重症臨床課題、およびアウトカムを含む共通の企画書（SCOPE）を作成した。

	EGPA	PAN	MRA	APS
責任者	天野リウ	要腎	田村リウ	渥美リウ
メンバー	佐田腎リ	小寺皮膚	土橋リウ	加藤リウ
	関谷呼吸	中野小児	林リウ	難波リウ
	駒形リウ	伊藤聡リウ	川上皮膚	勝又リウ
	堀場神経	南木リウ	坂東呼吸*	村川リウ
	神田(祥)小児	萩野リウ	小林神経	奥リウ
		池谷リウ		
	鈴木美神経			

これらの重症臨床課題、およびアウトカムに基づいて各WGごとにCQの作成、選定がほぼ完了し、文献検索/システマティックレビューが進行中である。

① 診断法を含む解説は「ANCA関連血管炎の診療ガイドライン2017」および血管炎症候群の診療ガイドライン（日本循環器学会）に記載されていることから、治療に絞った内容とする。一方、対象とする疾患はいずれも治療エ

ビデンスが少なく、GRADEあるいは

Minds2014に準拠することは困難である。従って、診療ガイドラインとは名称を区別し、「治療の手引き」とすることとなった。

- ② 「重要臨床課題の提示→CQ→システマティックレビュー→益と害のバランスを勘案して推奨を作成」に従い作業を進める。
- ③ GRADEおよびMinds2014のような作成法に可能な限り準拠し、それが難しい場合は、その理由と、本作業で採用した方法を明記し、透明性を確保することとした。
- ④ 人的資源が限られており、企画・システマティックレビュー・診療ガイドラインパネル（推奨作成グループ）の独立は難しいため、役割を兼務することとした。
- ⑤ 関連学会に作成メンバーを承認いただき、作成当初からの協力体制を構築した

3) 指定難病の重症度分類、診断基準の見直し：見直し作業の手がかりにするため、まず班員に対して重症度分類に関するアンケート調査を行い、多数の意見を頂戴した。

4) 臨床個人調査表の疫学研究：PANとMRAの解析担当を決定し（PAN：南木、MRA：田村）、解析計画を立案中である。

5) 小児例について：

① 2017年10月21日に第38回日本アフェレシス学会学術大会において、シンポジウム「小児領域におけるアフェレシス療法のエビデンス」の中で発表した。小児本疾患におけるアフェレシス療法のエビデンスに関する文献的レビューを行い小児ANCA関連血管炎の特徴を検索し、成人例においてはRCT、メタアナリシスが存在しているが、小児例は稀であり、現時点でRCTは存在しないことが判明した。

② 血管炎症候群治療の手引き作成にあたり

EGPA および PAN のワーキンググループに参加した。EGPA ワーキンググループでは臨床個人調査票/重症度分類の見直しを行った。

③ MPA/GPA ワーキンググループに参画し、臨床個人調査票/重症度分類の見直しを行った。小児患者にも適応できるよう文言・基準を修正した。

④ 小児結節性多発動脈炎(PAN)に関して：  
小児 PAN 症例における DADA2 (Adenosine deaminase 2 欠損症)の検索を行った。すなわち、DADA2 症例が小児 PN 症例集団に埋没している可能性があることから小児 PN 症例の ADA2 遺伝子検査、酵素活性を測定する。DADA2 と判明した症例についてはその臨床的特徴について検討する。ADA2 遺伝子検査は PIDJ (Primary Immunodeficiency Database in Japan)、ADA2 酵素活性は北海道薬科大学にて測定予定である。国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の研究として承認され、今後展開を進める予定である。

⑤ 川崎病に関して：

1) 診断の手引きの改訂を行った。すなわち、2017年5月に運営委員59名にWebアンケートを行い、回答を求めた。回答は47名(79.6%：基礎医学5名10.6%を含む)。再改訂が必要と考える委員は76.6%。改訂が必要と考える部分は、参考条項、診断方法がともに51%、備考などの記載38%、主要症状35%であった。川崎病と診断できず冠動脈瘤を合併した例は39委員で120例、発熱がなのまま冠動脈瘤を合併した例は38委員で47例経験があると回答された。委員の経験で不全型の比率は平均11%。その他、合併疾患、参考条項で重視する所見、冠動脈拡大の診断方法を調査した。5人に1人が不全型という現状と運営委員の意見から、診断の手引き改訂を進めるべきと考えられた。改訂作業を実施するにあたり、その方針を関連学会に周知する必要がある。

⑥ 小児 PAN 症例における DADA2 (Adenosine deaminase 2 欠損症)を調査するための ADA2 遺伝子検査、酵素活性測定体制作りを行った。

#### D. 考察

新体制となり、本分科会においても、研究班全体の特長であるオールジャパン体制、研究継続性ととともに、小児例を含めた研究体制の構築が図られている。発刊されたAAV診療ガイドライン2017の関連学会からの承認、モニタリング・評価と改訂、診断基準・重症度分類の見直しに向けた検討を行う体制が整い、今後は研究期間中に、具体的な工程表に基づいた着実な実施が求められる。4疾患の診療指針を来年度内に作成できるよう作業を進めてゆく。また、来年度に向けて診断基準・重症度分類の見直しを進める必要がある。大幅な改訂には、意見の集約と既存のデータベースに基づいた科学的な検証が必要である。

#### E. 結論

研究成果を通じて、CPGの普及・評価・適正化、血管炎および上記CPGに関する国民・自治体・患者会等への情報提供、血管炎CPGおよび重症度分類の関連学会での検討と承認が実現し、指定難病4疾患(EGPA, PAN, MRA, APS)の治療の手引き作成と重症度分類の見直しにより、これらの希少疾患の診療水準が向上することが期待できる。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

針谷先生 御侍史

小児からは詳細な業績をいただき、今回追加いたしました。成人については、各研究者に業績の提出を求めませんでした。来年度の計画申請書から該当部分を抽出し、追記させていただきますので、計画書をお送りいただければ幸いです。

1. 論文発表

- 1) ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017, (厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業)
- 2) エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群 (RPGM) 診療ガイドライン 2017. 東京医学社, 2017 年 6 月 15 日発行 (厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 難治性腎疾患に関する調査研究班)
- 3) 田村直人: 全身疾患合併血管炎 悪性関節リウマチ. 臨床脈管学. 日本脈管学会編, 日本医学出版, 東京, 338-339, 2017
- 4) 要 伸也: 顕微鏡的多発血管炎. 臨床脈管学. 日本脈管学会編, 日本医学出版, 東京, 322-324, 2017
- 5) 土橋浩章: 多発血管炎性肉芽腫症. 臨床脈管学. 日本脈管学会編, 日本医学出版, 東京, 325-327, 2017
- 6) 天野宏一: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症. 臨床脈管学. 日本脈管学会編, 日本医学出版, 東京, 328-330, 2017
- 7) 針谷正祥: 結節性多発動脈炎. 臨床脈管学. 日本脈管学会編, 日本医学出版, 東京, 318-319, 2017
- 8) Kwon YC, Kim JJ, Yun SW, Yu JJ, Yoon KL, Lee KY, Kil HR, Kim GB, Han MK, Song MS, Lee HD, Ha KS, Sohn S, Ebata R, Hamada H, Suzuki H, Ito K, Onouchi Y, Hong YM, Jang GY, Lee JK; Korean Kawasaki Disease Genetics Consortium. : Male-specific association of the FCGR2A His167Arg polymorphism with Kawasaki disease. PLoS One. 2017 Sep 8;12(9): e0184248. doi: 10.1371/journal.pone.0184248. eCollection 2017.
- 9) Fukazawa R, Kobayashi T, Mikami M, Saji T, Hamaoka K, Kato H, Suzuki H, Tsuda E, Ayusawa M, Miura M, Ebata R, Kobayashi T, Yashiro M, Ogawa S. : Nationwide Survey of Patients With Giant Coronary Aneurysm Secondary to Kawasaki Disease 1999-2010 in Japan. Circ J. 2017 Dec 25;82(1):239-246. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0433.
- 10) M, Ayusawa M, Watanabe H, Komori A, Abe Y, Nakamura T, Kamiyama H, Takahashi S. : Cardiac function by Three Dimensional Speckle Tracking Imaging and Cytokines in Kawasaki Disease. Pediatr Int. 2018 Jan 19. doi: 10.1111/ped.13521.
- 11) Kamiyama H, Ayusawa M, Ogawa S, Saji T, Hamaoka K. : Transition in Patients With Coronary Artery Lesions After Kawasaki Disease. Pediatr Int. 2017 Dec 31. doi: 10.1111/ped.13500. [Epub ahead of print]
- 12) Komori A, Ayusawa M, Kato M, Nakamura T, Takahashi S. : Congenital complete atrioventricular block with pulmonary hypertension. Pediatr Int. 2017 Oct;59(10):1095-1096. doi: 10.1111/ped.13347.
- 13) Chida A, Inai K, Sato H, Shimada E, Nishizawa T, Shimada M, Furutani M, Furutani Y, Kawamura Y, Sugimoto M, Ishihara J, Fujiwara M, Soga T, Kawana M, Fuji S, Tateno S, Kuraishi K, Kogaki S, Nishimura M, Ayusawa M, Ichida F, Yamazawa H, Matsuoka R, Nonoyama S, Nakanishi T. : Prognostic predictive value of gene mutations in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. Heart Vessels. 2017 Jun;32(6):700-707. doi: 10.1007/s00380-016-0920-0. Epub 2016 Nov 24.
- 14) Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, Ayusawa M, Fukazawa R, Fukushima N, Fuse S, Hamaoka K, Hirono K, Kato T, Mitani Y, Sato S, MD, Shimoyama S, Shiono J, Suda K, Suzuki H, Maeda J, Waki K, and the Z-score Project 2nd Stage (ZSP2) Study Group, Japanese Society of Kawasaki Disease. Association of severity of coronary artery aneurysms in 1006 patients with Kawasaki disease and risk of later coronary events. JAMA Prdiatr. 2017 in press.
- 15) Masuda H, Kobayashi T (Co-1st author), Hachiya A, Nakashima Y, Shimizu H, Nozawa T, Ogihara Y, Ito S, Takatsuki S, Katsumata N, Suzuki Y, Takenaka S, Hirono K, Kobayashi T, Suzuki H, Suganuma E, Takahashi K, Saji T, Committee of Survey on Infliximab use for Kawasaki disease. Infliximab for the treatment of

- refractory Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. *J Pediatr* 2017 in press
- 16) Yoshida M, Oana S, Masuda H, Ishiguro A, Kato H, Ito S, Kobayashi T, Abe J. Recurrence of Fever After Initial Intravenous Immunoglobulin Treatment in Children With Kawasaki Disease. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017 Feb 1;9922817694459. doi: 10.1177/0009922817694459. [Epub ahead of print]
- 17) Ide K, Uematsu S, Tetsuhara K, Yoshimura S, Kato T, Kobayashi T. External validation of the PECARN Head Trauma Prediction Rules in Japan. *Acad Emerg Med*. 2017;24:308-14.
- 18) McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger A, Gewitz M, Baker AL, Jackson MA, Takahashi M, Shah, PB, Kobayashi T, Wu MH, Saji B, Pahl E. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e927-e999.
- 19) Fukuda S, Ito S, Fujiwara M, Abe J, Hanaoka N, Fujimoto T, Katsumori H. Simultaneous development of Kawasaki disease following acute human adenovirus infection in monozygotic twins: A case report. *Pediatr Rheumatol Online J*. 16;15(1):39, 2017
- 20) Nozawa T, Imagawa T, Ito S. Coronary-Artery Aneurysm in Tocilizumab-Treated Children with Kawasaki's Disease. *N Engl J Med*. 377:1894-1896, 2017.
- 21) Nakano N, Mori M, Umebayashi H, Iwata N, Kobayashi N, Masunaga K, Imagawa T, Murata T, Kinjo N, Nagai K, Miyoshi M, Takei S, Yokota S, Ishii E. Characteristics and outcome of intractable vasculitis syndrome in children; Nationwide survey in Japan. *Mod Rheumatol*. 2017 Dec 8:1-6, doi: 10.1080/14397595.2017.1404700
- 22) Nakaoka H, Hirono K, Yamamoto S, Takasaki I, Takahashi K, Kinoshita K, Takasaki A, Nishida N, Okabe M, Ce W, Miyao N, Saito K, Ibuki K, Ozawa S, Adathi Y, Ichida F. MicroRNA-145-5p and microRNA-320a encapsulated in endothelial microparticles contribute to the progression of vasculitis in acute Kawasaki Disease. *Scientific Reports*8(1):1016-1016 (2018. 1)
- 23) Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Histopathological aspects of cardiovascular lesions in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 21(1):31-35. (2018. 1)
- 24) 川崎病の最近の動向—川崎病全国調査成績を中心に—. 高橋 啓. *皮膚病診療* 39(5):464-469 (2017. 5)
2. 学会発表
- 1) 中岡良和、針谷正祥、長坂憲治、原淵保明、川上民裕、坂野章吾、要 伸也：特別企画シンポジウム「日本リウマチ学会・難治性血管炎に関する調査研究班合同シンポジウム-血管炎治療のガイドラインを考える-」. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2017年4月21日, 福岡.
- 2) 神田祥一郎、三浦健一郎、服部元史：ANCA 関連血管炎、シンポジウム「小児領域におけるアフェレシス療法のエビデンス」. 第 38 回日本アフェレシス学会学術大会、2017年10月, 浦安。
- 3) 渡邊 拓史, 神山 浩, 唐澤 賢祐, 加藤 雅崇, 小森 暁子, 中村 隆広, 神保 詩乃, 鈴木 康之, 松本 直也, 鮎澤 衛, 高橋 昌里：川崎病冠動脈障害における心臓専用半導体ガンマカメラの有用性. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7月、浜松市
- 4) 鮎澤 衛, 加藤 雅崇, 小森 暁子, 中村 隆広, 神保 詩乃, 飯田 亜希子, 阿部 百合子, 渡邊 拓史, 神山 浩：過去 30 年間の学校管理下における川崎病既往者の突然死. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7月、浜松市
- 5) 神保 詩乃, 鮎澤 衛, 加藤 雅崇, 小森 暁子,

- 中村 隆広, 神山 浩 2, 高橋 昌里: 3D スペックルトラッキング法による正常小児の左房機能評価. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7 月、浜松市
- 6) 神山 浩, 鮎沢 衛, 渡邊 拓史, 飯田 亜希子, 加藤 雅崇, 小森 暁子, 阿部 百合子, 中村 隆広, 神保 詩乃, 唐澤 賢祐, 高橋 昌里: CT による心筋血流予備量比の川崎病冠動脈障害への応用について. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7 月、浜松市
- 7) 加藤 雅崇, 神山 浩, 唐澤 賢祐, 飯田 亜希子, 渡邊 拓史, 小森 暁子, 阿部 百合子, 中村 隆広, 神保 詩乃, 鮎沢 衛: 小児薬物負荷心筋血流イメージングにおけるアデノシン製剤の安全性. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7 月、浜松市
- 8) 中村 隆広, 飯田 亜希子, 加藤 雅崇, 渡邊 拓史, 小森 暁子, 阿部 百合子, 市川 理恵, 神保 詩乃, 松村 昌治, 神山 浩, 鮎沢 衛: 心移植待機の拘束型心筋症 2 例における内科治療の比較検討. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7 月、浜松市
- 9) 小栗 真人, 堀 香織, 中村 常之, 鮎沢 衛. 学校心臓一次検診における全例心エコー検査導入の有用性と実行可能性について. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7 月、浜松市
- 10) 鮎沢 衛, 飯田 亜希子, 加藤 雅崇, 小森 暁子, 中村 隆広, 神保 詩乃, 神山 浩, 高橋 昌里: ワークショップ「川崎病はなぜ増え続けているのか」. 臨床的考察. 第 37 回日本川崎病学会学術集会、2017 年 10 月. 東京
- 11) 小森 暁子, 能登 信孝, 渡邊 拓史, 加藤 雅崇, 中村 隆広, 神山 浩, 鮎沢 衛: 頸動脈エコーによる冠動脈リモデリング評価: 川崎病遠隔期例での検討. 第 37 回日本川崎病学会学術集会、2017 年 10 月. 東京
- 12) 加藤 雅崇, 神山 浩, 唐澤 賢祐, 飯田 亜希子, 渡邊 拓史, 小森 暁子, 阿部 百合子, 中村 隆広, 神保 詩乃, 鮎沢 衛, 高橋 昌里: 川崎病冠動脈障害を合併した小児への薬物負荷心筋血流イメージングにおけるアデノシン製剤の安全性. 第 37 回日本川崎病学会学術集会、2017 年 10 月. 東京
- 13) 神田祥一郎, 三浦健一郎, 服部元史: ANCA 関連血管炎、シンポジウム「小児領域におけるアフレスリス療法のエビデンス」. 第 38 回日本アフレスリス学会学術大会、2017 年 10 月. 浦安
- 14) 平野大志, 石川智朗, 稲葉彩, 佐藤舞, 飯島一誠, 伊藤秀一. 小児期発症 ANCA 関連血管炎の臨床的特徴と予後 全国調査の結果より 第 52 回日本小児腎臓病学会学術集会、2017 年 6 月、東
- 15) 伊藤秀一, 平野大志, 石川智朗, 佐藤舞, 稲葉彩, 飯島一誠. 小児期発症 ANCA 関連血管炎の臨床的特徴と予後の解析: 本邦全国調査報告 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、2017 年 10 月、京都
- 16) 西村謙一, 大原亜沙実, 野澤智, 原良紀, 伊藤秀一. 難治性 IgA 血管炎に対する免疫グロブリン療法の有効性と安全性の検討 第 120 回日本小児科学会学術集会、2017 年 4 月、東京
- 17) 西村謙一, 大原亜沙実, 服部成良, 野澤智, 原良紀, 伊藤秀一. 当科における小児期発症高安動脈炎 17 例の臨床的解析 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、2017 年 10 月、京都
- 18) 伊奈真一郎, 西村謙一, 清水博之, 大原亜沙実, 原良紀, 野澤智, 伊藤秀一. インフリキシマブを単回投与した川崎病患者におけるツベルクリン反応の意義 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、2017 年 10 月、京都
- 19) 西村謙一, 大原亜沙実, 服部成良, 野澤智, 原良紀, 鉾碕竜範, 伊藤秀一. 川崎病と診断された全身型若年性特発性関節炎患者の特徴と群馬スコア 第 37 回日本川崎病学会・学

- 術集会、2017年10月、東京
- 20) 鈴木孝典, 田野島玲大, 小林徹, 伊藤秀一, 石黒精. 川崎病に対する抗血小板薬の効果に関する系統的レビュー 第37回日本川崎病学会・学術集会、2017年10月、東京
- 21) 伊奈真一郎, 西村謙一, 清水博之, 大原亜沙実, 服部成良, 野澤智, 原良紀, 鉾碓竜範, 伊藤秀一.  $\gamma$ グロブリン療法不応川崎病患者におけるツベルクリン反応 第37回日本川崎病学会・学術集会、2017年10月、東京
- 22) 鉾碓竜範, 青木晴香, 正本雅斗, 中野裕介, 渡辺重朗, 大原亜沙実, 服部成良, 西村謙一, 原良紀, 伊藤秀一. Infliximab/血漿交換による段階的治療開始以降に巨大冠動脈瘤を残した症例を検証する 第37回日本川崎病学会・学術集会、2017年10月、東京
- 23) 加藤善平, 小野山さかの, 古野憲司, 山口亮介, 松岡良平, 水野由美, 緒方啓人, 西村謙一, 伊藤秀一, 原寿郎. 川崎病不全型の経過中にMRSA化膿性肩関節炎、薬剤による多臓器障害を伴う汎血球減少症を発症し、複雑な病態となった一例 第37回日本川崎病学会・学術集会、2017年10月、東京
- 24) 中野直子. 本邦における小児期発症結節性多発動脈炎の全国調査 第27回日本小児リウマチ学会、2017年10月、京都
- 25) 佐藤若菜, 横内幸, 大原関利章, 榎本泰典, 高橋啓. 川崎病における大型血管の組織学的変化 第22回日本血管病理研究会、2017.11、東京
- 26) 佐藤若菜, 横内幸, 大原関利章, 榎本泰典, 竹田幸子, 高橋啓. 川崎病における大型血管に対する組織学的検討 第37回日本川崎病学会・学術集会、2017.10、東京
- 27) 大原関利章, 清水智佐登, 横内幸, 榎本泰典, 佐藤若菜, 竹田幸子, 三浦典子, 大野尚仁, Jane C. Burns, 高橋啓. カンジダ細胞壁由来糖蛋白誘導系統的血管炎モデルにおけるサイトカインの検討 第37回日本川崎病学会・学術集会、2017.10、東京
- 28) 高橋啓. ベンチからベッドを目指す川崎病の病理研究 第13回静岡川崎病研究会、2017.8、静岡
- 29) 佐藤若菜, 横内幸, 大原関利章, 榎本泰典, 竹田幸子, 高橋啓, 直江史郎. 川崎病における大動脈の組織学的検討 第53回日本小児循環器学会総会・学術集会、2017.7、静岡
- 30) 横内幸, 大原関利章, 佐藤若菜, 榎本泰典, 竹田幸子, 伊原文恵, 直江史郎, 高橋啓. 川崎病における大動脈の病理組織学的変化 第106回日本病理学会総会、2017.4、東京
- 31) 大原関利章, 横内幸, 榎本泰典, 佐藤若菜, 竹田幸子, 伊原文恵, 石橋健一, 三浦典子, 大野尚仁, 高橋啓. カンジダ細胞壁多糖誘導マウス系統的血管炎モデルにおけるデクチンの役割 第106回日本病理学会総会、2017.4、東京
- 32) 大原関利章, 佐藤若菜, 竹田幸子, 横内幸, 榎本泰典, 伊原文恵, 高橋啓. 皮膚の血管炎-結節性多発動脈炎(PAN)型の血管炎を中心に- 第106回日本病理学会総会、2017.4、東京

#### H. 知的財産権の出願・登録

該当なし

# 【臨床病理分科会】

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

臨床病理分科会活動報告

分科会長：

石津 明洋 北海道大学 大学院保健科学研究院 病態解析学分野 教授

研究分担者：

川上 民裕 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 東邦大学医学部病院病理学講座 教授

宮崎 龍彦 岐阜大学医学部附属病院病理部 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講座 教授

岩月 啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野 教授

小川 弥生 NPO 法人北海道腎病理センター 副理事長

鬼丸 満穂 九州大学大学院医学研究院病理病態学講座 助教

倉田 美恵 愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学 講師

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

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

研究要旨 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し、血管炎病理診断コンサルテーションシステムを運用するとともに、血管炎病理学的所見における未解明問題に取り組んだ。8件の依頼症例に対し、血管炎病理診断コンサルテーションを実施した。血管炎病理診断コンサルテーションでの実績を踏まえ、GCA の大型血管病変、AAV の上気道生検組織の病理学的特徴、PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違を明らかにすることを課題とし、それを解決するための方策を検討した。

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. 血管炎病理診断コンサルテーションシステムの運用
2. 血管炎病理学的所見における未解明問題への

取り組み

(倫理面への配慮)

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則って実施した。

C. 研究結果

1. 8件の依頼症例に対し、血管炎病理診断コンサルテーションを実施(表1)。8症例のバーチャルスライドを作成し、分科会構成員で情報を共

有した。

2. 血管炎病理診断コンサルテーションでの実績を踏まえ、以下の3つの血管炎病理学的所見における未解明問題に取り組んだ。

- 1) GCA の大型血管病変
- 2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴
- 3) PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違

- 1) GCA の大型血管病変

該当症例の検索方針を討議し、担当者個々に症例の検索・収集に努めることとした。平成29年11月11日に開催された第22回日本血管病理研究会において、以下の報告がなされたことを確認した。

村井達哉「基調講演：病理形態からみた大動脈炎—高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の異同を中心に」

高瀬ゆかり，徳永 藏，相島慎一「大動脈解離により死亡した無治療巨細胞性動脈炎の1剖検例」

- 2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴  
旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科と連携。倫理審査委員会の承認を得た。

- 3) PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違  
日本皮膚科学会血管炎・血管障害ガイドライン改訂委員会と連携。倫理審査委員会の承認を得た。

#### D. 考察

1. 病理標本をバーチャルスライド化し、分科会構成員で情報を共有することは、コンサルテーションの精度を高めることに有用と考えられる。

2. 1) GCA の大型血管病変

高安動脈炎では、脈管栄養血管に沿った肉芽腫性炎症波及による中膜弾性線維の外膜側からの侵食像が特徴であるが、GCA では中膜に帯状の肉芽腫性炎が生じ、解離をきたしやすい特徴がある可能性がある。

- 2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴

旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科におい

て AAV と診断された患者 34 例の頭頸部生検組織と、AAV 以外の診断で頭頸部生検が行われた 47 例の組織標本を入手した。今後、両者の組織学的特徴の違いを明らかにしていく予定である。

- 3) PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違

Matsumoto らは、臓器限局型壊死性血管炎（単一臓器血管炎）と全身型壊死性血管炎（結節性多発動脈炎）では、炎症細胞浸潤の程度が異なり、それを反映して血管壁の壊死の形状が異なると報告している（図1）

皮膚動脈炎と結節性多発動脈炎においても同様のことが言えるか、両疾患の組織標本を入手、review し、明らかにする予定である。

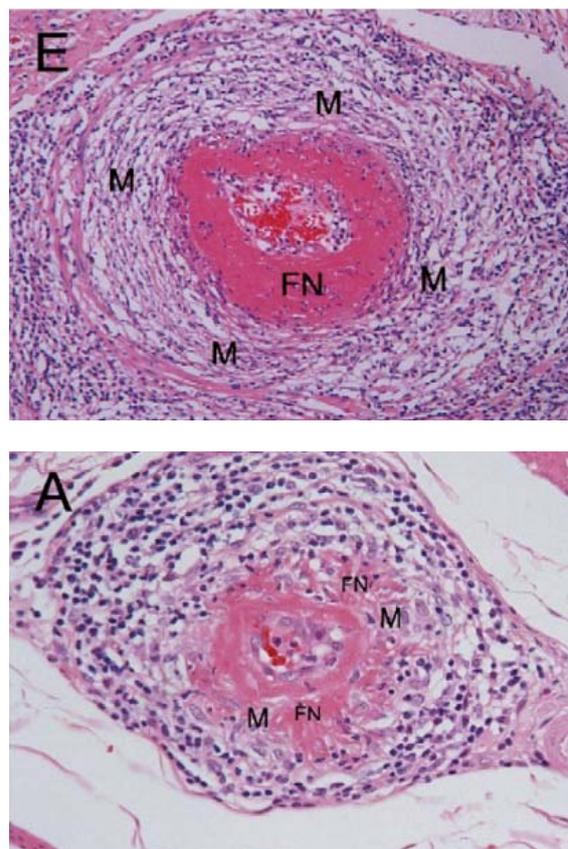


図1. 臓器限局型壊死性血管炎（単一臓器血管炎：上段）と全身型壊死性血管炎（結節性多発動脈炎：下段）の比較。FN：フィブリノイド壊死。M：単核球浸潤。

(Matsumoto T, et al. Cardiovasc Pathol 16: 92-97, 2007 より引用)

## E. 結論

計画は妥当に立案され、研究は順調に実施されている。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ishizu A, et al, for Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Prediction of response to remission induction therapy by gene expression profiling of peripheral blood in Japanese patients with microscopic polyangiitis. *Arthritis Res Ther* 19: 117, 2017.
- 2) Masuda S, Shimizu S, Matsuo J, Nishibata Y, Kusunoki Y, Hattanda F, Shida H, Nakazawa D, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. Measurement of NET formation in vitro and in vivo by flow cytometry. *Cytometry A* 91(8): 822-829, 2017.
- 3) Futamata E, Masuda S, Nishibata Y, Tanaka S, Tomaru U, Ishizu A. Vanishing immunoglobulins: the formation of pauci-immune lesions in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephron* (in press)
- 4) Morita S, Nakamaru Y, Nakazawa D, Hattanda F, Shida H, Kusunoki Y, Watanabe K, Masuda S, Hoshino K, Fukuda A, Homma A, Tomaru U, Ishizu A. Elevated level of myeloperoxidase-deoxyribonucleic acid complex in the middle ear fluid obtained from patients with otitis media associated with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Otol Neurotol* (in press)
- 5) Hasegawa J, Wakai S, Kono M, Imaizumi Y, Masuda S, Ishizu A, et al. An autopsy case of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated vasculitis accompanied by cryoglobulinemic vasculitis affecting the kidney, skin, and gastrointestinal tract. *Intern Med* (in press)
- 6) 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*. 2017; 44: 118-122.
- 7) Kawakami T, Okano T, Takeuchi S, Soma Y, Ito F, Ishizu A, et al. Elevated moesin mRNA level in skin tissue of patients with polyarteritis nodosa based on real time RT-PCR. *J Dermatol Sci* 2017; 87: 94-97.
- 8) 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* 2017; 56: 1013-1018.
- 9) Isahaya K, Kawakami T, et al. Nerve conduction study of lower extremities in cutaneous arteritis patients with neurological manifestations. *J Dermatol* 2017; 44: 1299-1302.
- 10) Kawakami T, et al. Elevated levels of serum IgM anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients with cancer-associated vasculitis. *Int J Dermatol* 2017; 56(10): e203-e204.
- 11) Ikeda T, Furukawa F, Kawakami T, et al. Committee for guidelines for the management of vasculitis and vascular disorders of the Japanese Dermatological Association. Outline of guidelines for the management of vasculitis and vascular disorders in Japan, 2016 revised edition. *J Dermatol* 2017 (in press).
- 12) Hara A, Wada T, Sada K, Amano K, Dobashi H, Harigai M, Takasaki Y, Yamada H, Hasegawa H, Hayashi T, Fujimoto S, Muso E, Kawakami T, et al, for the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and the Strategic Study Group to Establish the Evidence for Intractable Vasculitis Guideline, the Japan Agency for Medical Research and Development. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Japan: a nationwide, prospective cohort study (Co-RemIT-JAV). *J Rheumatol* (in press)
- 13) Kobayashi M, Shimojo H, Shingu K, Harada M, Kanno H. Skin-limited arteritis of small muscular

- arteries with giant cell-rich granulomatous inflammation in a patient with polymyalgia rheumatica. *Scand J Rheumatol* 2018; 23: 1-2.
- 14) Kobayashi M, Ogawa E, Okuyama R, Kanno H. In vasculitis of small muscular arteries, activation of vessel-infiltrating CD8 T cells seems to be antigen-independent. *Virchows Arch* (in press).
  - 15) Nakaoka H, Hirono K, Yamamoto S, Takasaki I, Takahashi K, et al. MicroRNA-145-5p and microRNA-320a encapsulated in endothelial microparticles contribute to the progression of vasculitis in acute Kawasaki Disease. *Sci Rep* 8(1): 1016-1016, 2018.
  - 16) Takahashi K, et al. Histopathological aspects of cardiovascular lesions in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 21(1): 31-35, 2018.
  - 17) Masuda H, Kobayashi T, Hachiya A, Nakashima Y, Shimizu H, Nozawa T, Ogihara Y, Ito S, Takatsuki S, Katsumata N, Suzuki Y, Takenaka S, Hirono K, Kobayashi T, Suzuki H, Suganuma E, Takahashi K, et al. A Nationwide Survey in Japan. *J Pediatr* (in press)
  - 18) Nguyen HT, Tsuchiya MC, Yoo J, Iida M, Agusa T, Hirano M, Kim EY, Miyazaki T, et al. Strain differences in the proteome of dioxin-sensitive and dioxin-resistant mice treated with 2, 3, 7, 8-tetrabromodibenzo-p-dioxin. *Arch Toxicol*. 2017; 91(4): 1763-1782.
  - 19) Matsuyama K, Mizutani Y, Takahashi T, Shu E, Kanoh H, Miyazaki T, et al. Enhanced dendritic cells and regulatory T cells in the dermis of porokeratosis. *Arch Dermatol Res*. 2017; 309(9): 749-756.
  - 20) Kawashima M, Usui T, Okada H, Mori I, Yamauchi M, Ikeda T, Kajita K, Kito Y, Miyazaki T, et al. TAFRO syndrome: 2 cases and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2017; 27(6): 1093-1097.
  - 21) Uno K, Muso E, et al. Cytokine/chemokine changes in plasma of patients with MPO-ANCA RPGN before and after IVIg therapy. *ADC letter for Infectious Disease Control* 2017; 4(2): 41-43.
  - 22) 石津明洋. III. 筋骨格系 7. 脈管(血管・リンパ管) 「病理診断に直結した組織学」病理と臨床 臨時増刊号 35: 54-60, 2017.
  - 23) 石津明洋. 特集「血管生物学と疾患」日常業務  
でよく遭遇する血管病変の最新知見 血管炎の最新研究知見と病理 (ANCA 関連血管炎を中心に) 病理と臨床 35(8): 713-716, 2017.
  - 24) 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. *日本皮膚アレルギー・接触性皮膚炎学会雑誌* 11(4): 296-299, 2017.
  - 25) 石津明洋. 総論 第3章 血管病変の成因と病理 B. 血管炎 3. 環境要因. 「臨床脈管学」日本脈管学会編 (日本医学出版) pp24-25, 2017.
  - 26) 廣川悠季, 北澤智子, 松岡摩耶, 川上民裕他. 下垂足・下垂手を生じた顕微鏡的多発血管炎の1例. *皮膚科の臨床* 59(5): 559-563, 2017.
  - 27) 伊佐早健司, 白石 眞, 田中啓太, 佐々木梨衣, 川上民裕他. 皮膚生検により皮膚動脈炎による下肢多発性単ニューロパチーと診断し得た1例. *臨床神経* 57: 307-310, 2017.
  - 28) 川上民裕. 57歳男性. 両下腿から足背の浮腫と紫斑 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss) *日経メディクイズ・皮膚 日経メディカル* 596: 69-70, 2017.
  - 29) 川上民裕. 血管炎型皮疹 エリテマトーデスを究める. *Visual Dermatology* 16(8): 772-774, 2017.
  - 30) 藤本 学, 浅井 純, 浅野善英, 石井貴之, 岩田洋平, 川上民裕他. 創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン-4 膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドライン. *日本皮膚科学会雑誌* 127: 2033-2075, 2017.
  - 31) 川上民裕. ANCA 関連血管炎「皮膚科の検査とその評価法」*皮膚科の臨床* 5 月臨時増刊号: 60-69, 2017.
  - 32) 菅野祐幸. 総論 第3章 血管病変の成因と病理 B. 血管炎 4. 肉芽腫性血管炎. 「臨床脈管学」日本脈管学会編 (日本医学出版) pp. 26-27, 2017.
  - 33) 高橋 啓. 川崎病の最近の動向—川崎病全国調査成績を中心に— *皮膚病診療* 39(5): 464-469, 2017.
  - 34) 小川弥生. 血管炎症候群. *日本腎病理協会/日本腎臓学会編 腎生検病理アトラス改訂版* (東京医学社) pp254-260, 2017.
  - 35) 小川弥生. ANCA 関連血管炎. *日本腎病理協会/日本腎臓学会編 腎生検病理アトラス改訂版* (東京医学社) pp261-265, 2017.
  - 36) 小川弥生他. 血管炎の病理. *日本臨床 動脈静脈の疾患* 75: 940-945, 2017.
  - 37) 遠藤知美, 武曾惠理. CASE8 抗菌薬不応性の発

熱, 好酸球増多と腎機能低下をきたした 68 歳男性. **New** 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 腎臓疾患 (第 3 版) 日本医事新報社 pp59-72, 2017.

## 2. 学会発表

- 1) 石津明洋. 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) と好中球細胞外トラップ. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム「自己抗体の病因的意義と臨床的意義」
- 2) 石津明洋. 好中球 NETs と血管炎. 第 49 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 明日へのシンポジウム「核内因子の放出によって誘導される血栓形成・炎症反応」
- 3) 石津明洋. 血管炎における好中球細胞外トラップ (NETs) の関与. 第 37 回日本川崎病学会・学術集会ランチョンセミナー.
- 4) 川上民裕. IgA 血管炎 (Henoch-Schönlein 紫斑病) の立ち位置とフォローアップ. 第 116 回日本皮膚科学会総会. 教育講演 7「血管炎をより身近な疾患へ—血管炎のスペシャリストを目指そう—」
- 5) 川上民裕. 皮膚科における血管炎ガイドライン. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会日本リウマチ学会・難治性血管炎に関する調査研究班合同シンポジウム「血管炎治療のガイドラインを考える」
- 6) 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. 皮膚限局の血管炎が重症化した際の抗モエシン抗体の推移について. 第 66 回日本アレルギー学会学術大会 ミニシンポジウム 37.
- 7) 萱野祐幸. 血管炎病変における好中球・好酸球の機能と病態. 第 116 回日本皮膚科学会総会 教育講演.
- 8) 佐藤若菜, 横内 幸, 大原関利章, 榎本泰典, 高橋 啓. 川崎病における大型血管の組織学的変化. 第 22 回日本血管病理研究会.
- 9) 佐藤若菜, 横内 幸, 大原関利章, 榎本泰典, 竹田幸子, 高橋 啓. 川崎病における大型血管に対する組織学的検討. 第 37 回日本川崎病学会・学術集会
- 10) 大原関利章, 清水智佐登, 横内 幸, 榎本泰典, 佐藤若菜, 竹田幸子, 三浦典子, 大野尚仁, Jane C. Burns, 高橋 啓. カンジダ細胞壁由来糖蛋白誘導系統的血管炎モデルにおけるサイトカインの検討. 第 37 回日本川崎病学会・学術集会
- 11) 高橋 啓. ベンチからベッドを目指す 川崎病の病理研究 第 13 回静岡川崎病研究会.
- 12) 佐藤若菜, 横内 幸, 大原関利章, 榎本泰典, 竹田幸子, 高橋 啓 他. 川崎病における大動脈の組織学的検討 第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会
- 13) 横内 幸, 大原関利章, 佐藤若菜, 榎本泰典, 竹田幸子, 伊原文恵, 直江史郎, 高橋 啓. 川崎病における大動脈の病理組織学的変化. 第 106 回日本病理学会総会
- 14) 大原関利章, 横内 幸, 榎本泰典, 佐藤若菜, 竹田幸子, 伊原文恵, 石橋健一, 三浦典子, 大野尚仁, 高橋 啓. カンジダ細胞壁多糖誘導マウス系統的血管炎モデルにおけるデクチンの役割. 第 106 回日本病理学会総会
- 15) 大原関利章, 佐藤若菜, 竹田幸子, 横内 幸, 榎本泰典, 伊原文恵, 高橋 啓. 皮膚の血管炎—結節性多発動脈炎 (PAN) 型の血管炎を中心に— 第 106 回日本病理学会総会 臓器別診断講習会
- 16) 宮崎龍彦 他. 組換え近交系膠原病マウスを用いた糸球体腎炎の萌芽的治療モデル. 第 106 回日本病理学会総会
- 17) 宮崎龍彦 他. 組換え近交系膠原病モデルマウスを用いた全身性血管炎感受性遺伝因子の解析. 第 37 回日本川崎病学会.
- 18) 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. 大型血管炎 電撃性紫斑病の一例. 第 22 回日本血管病理研究会.
- 19) 橋本 茜, 尾上裕太郎, 浄弘由紀子, 西野芽玖, 黒川真奈絵 他. 好中球 Myeloperoxidase の等電点を変化させる酸化修飾の同定と定量. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
- 20) 遠藤知美, 板橋美津世, 杉山隆夫, 垣田浩子, 湯村和子, 城 謙輔, 鈴木和男, 小川弥生, 塚本達雄, 武曾恵理. 我が国における ANCA 関連血管炎の腎予後予測には, 糸球体分類に慢性尿細管間質病変の評価追加が望ましい. 第 60 回日本腎臓学会学術総会
- 21) 矢野景子, 森田 元, 石村拓也, 半田貴也, 高田大輔, 垣田浩子, 遠藤知美, 鈴木洋行, 塚本達雄, 武曾恵理. 成人発症 IgA 血管炎における傍尿細管毛細血管炎の有無による病態の比較と短期予後解析. 第 60 回日本腎臓学会学術総会

- 22) 石村拓也, 森田 元, 矢野景子, 半田貴也, 垣田浩子, 遠藤知美, 鈴木洋行, 武曾惠理他.  
悪性腫瘍はMPO-ANCA陽性血管炎の非透析生存率を増悪させる. 第60回日本腎臓学会学術総会
- 23) 武曾惠理. ANCA関連血管炎・腎炎～診断と治

療の最前線～ 第22回膠原病症例検討会  
特別講演

- H. 知的財産権の出願・登録  
なし。

表 1. 血管炎病理診断コンサルテーション実績概要

症例	年齢	性別	依頼概要	コンサルタント所見	
				A	B
VC001	80	女	15年前にEGPAの診断（詳細不明） 下垂体に肉芽腫性炎症あり ANCA陰性 EGPA, GPA?	Indefinite for vasculitis	Indefinite for vasculitis
VC002	77	男	MPO-ANCA陽性 腎障害と肺結節影あり 腎生検で糸球体にIgGとC3の顆粒状沈着あり 肺生検で肉芽腫性炎症あり GPA/GPA+MN?	c/w GPA	Complication of MN, not excluded
VC003	75	女	SScの症例 RPGNにて腎生検 小葉間動脈に壊死性血管炎あり SSc/SSc+PAN?	c/w SSc	c/w SSc
VC004	75	女	上気道生検で壊死を伴う肉芽腫性炎症あり ANCA陰性 GPA?	c/w GPA	c/w GPA
VC005	63	男	皮膚動脈炎を疑い皮膚生検 毛細血管周囲の軽度炎症細胞浸潤のみ 血管炎?	Indefinite for vasculitis	Indefinite for vasculitis
VC006	75	男	発熱 膿性鼻汁 鼻中隔穿孔 生検で壊死を伴う肉芽腫性炎症あり ANCA陰性 GPA?	Indefinite for GPA	SVV, NOS
VC007	75	女	APS疑い 皮膚生検にて血管病変あり APS/APS+PAN?	c/w APS	c/w APS
VC008	40	女	MCTDの症例 多発性脳梗塞あり脳生検 血管炎?	Indefinite for vasculitis	Indefinite for vasculitis

# 【国際協力分科会】

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

**血管炎の国際共同研究**

分科会長：

藤元昭一 宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座 教授

研究分担者：

猪原 登志子 京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター早期臨床試験部 助教

内田 俊也 帝京大学医学部内科 教授

田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科 教授

古田 俊介 千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科 特任講師

研究協力者：

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

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

川上 民裕 聖マリアンナ医科大学皮膚科 准教授

岸部 幹 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師

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 教授

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

佐藤 祐二 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授

塚本 達雄 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

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

坂東 政司 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 教授

本間 栄 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 教授

湯村 和子 国際医療福祉大学病院予防医学センター・腎臓内科 教授

研究要旨 国際研究協力分科会が中心となり、医療の標準化をめざした診療ガイドラインの作成とその根拠となるエビデンス構築に貢献することを目的に、以下の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2017年12月で終了となり、わが国からは18施設が参画し、約200症例が登録された。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、5症例が登録された。症例登録期間は終了したが、今後約1年半の観察期間が残されている。また、血管炎を対象とした患者自発報告型の国際的な妊娠レジストリであるV-PREG（Vasculitis Pregnancy Registry）への参加準備が進められている。さらに、日本から最初に発信された肺限局型血管炎の概念をもとに、本疾患の疫学研究を主体とした国際共同試験を進めることで検討が進んでいる。

#### 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、当研究班も国際共同研究に参加する。これらを通して、日本と欧米等との血管炎の異同を知り、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を目的とする。

#### B. 研究方法

1) DCVAS 研究（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）：国際的に統一された本疾患の分類・診断基準作成のために、2011年より症例登録が行われてきた。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ってきた。倫理的妥当性は代表者が所属する各参加施設の倫理委員会に諮っている。

2) RITAZAREM 試験（An international, open label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis）（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）NCT01697267, UMIN000012409；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）と本研究班との共同事業としての介入を伴うランダム化比較臨床試験であり2013年より試験開始、現在実施中である。倫理的妥当性は各参加医療機関の倫理委員会に諮っている。試験終了まで適正な試験実施を図る。

3) VPPRN（Vasculitis Patient-Powered Research Network）：VPPRNはVasculitis Clinical Research Consortiumとthe Vasculitis Foundationの支援の下に運営されている血管炎を対象とした患者自発報告型のレジストリである。その一つのプロジェクトとして妊娠レジストリのV-PREGへの参加を検討するとともに、まずは主たる参加施設での倫理委員会手続きを進める。

4) 肺限局型血管炎ワーキンググループ（PLV-WG）；WGの設置の有無、WGの目的と今後の活動に関して討議の上、難治性血管炎に関する調査研究班の承認を得て、WGが設置される。その後、国際共同研究への発展の可能性を探る。

5) 2017年11月4日、米国サンディエゴで米国リウマチ学会期間中に開催されたVasculitis clinical research investigator meetingに出席、討議、情報収集する。

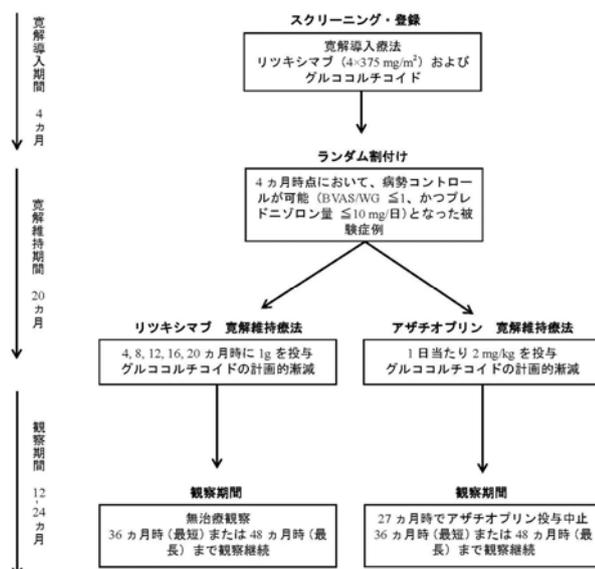
### C. 研究結果

1) DCVAS 研究：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 月末で登録終了となった(症例としては 2017 年 6 月受診者まで)。当初の目標は 3500 症例であったが、主要 6 疾患のうち不足分があり延長となっていた。2017 年 10 月の時点では、世界 135 施設から、6831 症例の登録に至っている。目標症例数にすでに達した疾患 (MPA, GPA, EGPA) の分類クライテリア作成を目的に、expert panel review が始まった。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。

DCVAS Participant Enrolment - October 2017 -

	Total sites	Total patients recruited	% patients recruited
Europe	71	4039	59%
North America	22	1409	21%
Other regions	42	1383	20%
<b>TOTAL</b>	<b>135</b>	<b>6831</b>	
<b>日本</b>	<b>18</b>	<b>192</b>	<b>2.8%</b>

2) RITAZAREM 試験：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。

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、2016 年 11 月時点で、28 施設からの 164 例がランダム化ポイントに到達したため、登録を終了した。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 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。登録症例のない施設については順次、試験参加の中止を行っている。2019 年 11 月の試験終了 (Last Patient Out) に向け、今後も適正に試験実施を行う予定である。

3) VPPRV : V-PREG は、患者が自らウェブサイトに入力することにより本試験への参加となるが、英語であるため日本の患者にとってはハードルが高い。V-PREG では多言語化を進めることとしており、プロトコル、同意書、質問事項等の日本語化をした。患者データベースの構築について検討を行い、日本における倫理申請準備を開始し、患者リクルート用のホームページの作成を行った。

4) PLV-WG : 平成 29 年 5 月 10 日に第 1 回会議を開催し、呼吸器専門医 (びまん性肺疾患に関する

調査研究班) と国際協力分科会を中心とする血管炎グループメンバー(難治性血管炎に関する調査研究班)が集まり、WGの設置の有無、WGの目的と今後の活動、に関して討議がなされ、本年度第1回本班会議でその立ち上げが承認された。7月28日に第2回会議を開催し、びまん性肺疾患に関する調査研究班とも協力のうえ、PLVについての疫学調査を国際共同研究として行うことを目標と定めた。11月4日に開催されたVCR Investigators Meetingにおいて、「A new disease concept of MPO-ANCA positive pulmonary fibrosis: pulmonary-limited vasculitis or not?」として日本から提案がなされた(東邦大学 澤田先生、本間先生、自治医科大学 坂東先生)。同会議では、米国グループ(Ulrich Speck)からも「Pulmonary Fibrosis in MPO-ANCA/MPA」に関する発表があり、国際的にInternational Multidisciplinary AAV-ILD Study Group(IMAIS)を結成し、研究を進めることが提唱された。2018年3月28日に第3回会議を開催し、疫学調査等に関する具体的事項が討論され、2018年夏に海外の専門家を招請し、プロトコールについて検討することが予定された。

#### 5) Vasculitis clinical research investigator meeting:

①DCVAS(The Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis)研究では、北米、欧州および日本を含むその他の地域から6500以上の症例が登録され、現在データを回収中であり、その後データ固定の予定であることが報告された。日本からも約200症例が登録されている。

②血管炎患者の妊娠予後について調査するV-PREG研究について報告があり、この研究は患者自身がオンライン登録するレジストリ研究であり、当分科会で同サイトの和訳を行い日本人患者も参加可能な環境を整えることが確認された。

#### ③ANCA関連血管炎の臨床研究

(1)好酸球性肉芽腫性多発血管炎(EGPA)の臨床研究として、rituximab:(RTX)とcyclophosphamide:(CY)の寛解導入における有効性と安全性を比較検討するREOVAS試験、またRTXとazathioprine:

(AZA)の寛解維持における有効性と安全性を比較するMAINRITSEG試験について報告がなされた。

(2)多発血管炎性肉芽腫症(GPA)/顕微鏡的多発血管炎(MPA)の臨床試験として、寛解維持におけるステロイド薬の必要性を検討するTAPIR試験、再燃例に対する再寛解導入後の維持療法におけるRTXとAZAの有効性と安全性を比較するRITAZAREM試験、血漿交換療法の有用性を検討するREXVAS試験(704例で登録終了)などについての報告がなされた。また、PR3-ANCA陽性AAVに対するRTX単剤とRTXおよび抗Blys抗体であるbelimumab併用の有効性を比較検討するCOMBIVAS研究が2018年に開始予定であること、またC5a阻害薬avacopan(CCX168)の寛解達成、維持における有効性をプラセボと比較する臨床試験について説明が行われた。さらにAAVの肺病変について、関節性肺疾患国際研究グループ(IMAIS)が活動を開始していくこと、肺局限型ANCA関連血管炎についての日本からの報告、ANCA関連肺線維症に対するpirfenidoneの有効性を検討するPIRFENIVAS試験についての報告がなされた。

④大型血管炎の臨床研究として、abataceptの巨細胞性動脈炎におけるステロイド薬との併用の有効性を検討する第Ⅲ相試験が準備中であることが報告された。

⑤その他の血管炎については、北米および日本が中心となって進行中である皮膚血管炎における多施設共同ランダム化比較試験であるARAMIS試験などについて報告された。

#### D. 考察

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。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。今後の国際的な会議での本研究の進展が期待される。

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。RITAZAREM はリツキシマブの寛解維持療法における有効性を検証する試験であり、臨床的意義は大きい。副次評価項目で QOL 評価も行っており、試験終了後には種々の解析結果が期待される。わが国からも多施設がこの国際共同臨床試験へ参画し、症例登録がなされたことは意義深いと考えられる。V-PREG に関しては、血管炎を対象とした患者自発報告型のレジストリであり、患者側に立った国際研究という意味でも意義深いと考えられる。本研究への参加を進めるためには、今後はウェブサイトの構築や自由入力部分の扱い、日本における倫理申請などについて協働していく必要がある。PLV に関しては、日本から最初に発信された概念をもとに、国際共同臨床試験 {PLV+IMAS (International Multidisciplinary AAV-ILD Study Group) コンソーシアム} としての枠組みが形成され、疫学研究を主体として進む方向性が示されており、今後の発展が期待される。

#### E. 結論

種々の国際共同研究の継続とともに、新たな国際共同研究への参画や立ち上げも進められている。これには、欧米で開催される会議等への参加により（例えば、Vasculitis clinical research investigator meeting）、多数の国際共同臨床研究の現況および今後の予定、方針に関する最新の知見を共有していく意義も大きいと考えられた。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。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Uno K, Muso E, Ito-Ihara T, Suzuki K. Cytokine/chemokine changes in plasma of patients with MPO-ANCA RPGN: Before and after IVIg therapy. *ADC Letter for Infectious Disease Control*. 2017;4(2):41-43.
2. Furuta S, Sugiyama T, Umibe T, Kaneko Y, Amano K, Kurasawa K, Nakagomi D, Hiraguri M, Hanaoka H, Sato Y, Ikeda K, Nakajima H; LoVAS Trial study investigators. Low-dose glucocorticoids plus rituximab versus high-dose glucocorticoids plus rituximab for remission induction in ANCA-associated vasculitis (LoVAS): protocol for a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2017;7(12):e018748.
3. 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):216-222.
4. Abe Y, Tada K, Yamaji K, Takasaki Y, Tamura N: Association of five-factor score with the mortality in Japanese patients with polyarteritis nodosa. 2018;28:308-312.
5. Tsukui D, Kono H. Ultraviolet Purpura in IgA Vasculitis. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(1):122.
6. Morimoto C, Fujigaki Y, Tamura Y, Ota T, Shibata S, Asako K, Kikuchi H, Kono H, Kondo F, Yamaguchi Y, Uchida S. Emergence of Smoldering ANCA-associated Glomerulonephritis During the Clinical Course of Mixed Connective Tissue Disease and Sjögren's Syndrome. *Intern Med*. (Advance Publication) 2017 Dec 21.
7. Kawasaki A, Yamashita K, Hirano F, Sada KE, Tsukui D, Kondo Y, Kimura Y, Asako K, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Nagasaka K, Sugihara T, Yamagata K, Sumida T, Tohma S, Kono H, Ozaki S, Matsuo S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N. Association of ETS1 polymorphism with granulomatosis with polyangiitis and proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive

- vasculitis in a Japanese population. *J Hum Genet.* 2018;63(1):55-62.
8. Kimura Y, Asako K, Kikuchi H, Kono H. Refractory optic perineuritis due to granulomatosis with polyangiitis successfully treated with methotrexate and mycophenolate mofetil combination therapy. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(1):70-72.
9. 日本臨床試験学会 臨床研究委員会, 樽野弘之, 伊藤陽一, 猪原登志子, 岩崎幸司, 岡崎愛, 奥澤淳司, 加賀山祐樹, 笠原正登, 川島勝, 河原直人, 信濃裕美, 杉山大介, 高野忠夫, 鄭迎芳, 徳増裕宣, 友平裕三, 野中美和, 林邦彦, 林佳子, 堀田和男, 村山敏典, 山上柳太郎, 山城浩一, 山崎晶司, 山本洋一, 吉田義一, 吉田浩輔. 臨床研究に関する課題. *薬理と治療* 2017; 45(suppl-1): 5034-5041.
10. 黒田隆, 猪原登志子, 向井久美, 浅田隆太, 秋山治彦, 松田秀一. 【ステロイド関連大腿骨頭壊死症の予防と新しい治療】特発性大腿骨頭壊死症に対する成長因子を用いた再生医療. *整形・災害外科* 60 卷 11 号 Page1393-1399(2017. 10)
11. 遠藤由佳里, 田村直人: VII. 血管炎 多発血管炎性肉芽腫症. *日本臨床 動脈・静脈の疾患(下) —最新の診断・治療動向—* 75: 973-977, 2017
12. 安倍能之, 田村直人: VII. 血管炎 顕微鏡的多発血管炎. *日本臨床 動脈・静脈の疾患(下) —最新の診断・治療動向—* 75: 968-972, 2017
13. 田村直人: 新しく指定難病となった好酸球性多発血管炎性肉芽腫症について教えてください. *リウマチクリニック* 26: 14, 2017
14. 安倍能之, 田村直人: 中小血管炎の予後. *リウマチ科* 58:537-542, 2017
15. 安倍能之, 田村直人: 全身性血管炎の治療による合併症、続発症とその対策. *呼吸器内科* 32:380-386, 2017 (著書)
16. 田村直人: 全身疾患合併血管炎 悪性関節リウマチ. *臨床脈管学*. 日本脈管学会編, 日本医学出版, 東京, 338-339, 2017
17. 藤元昭一: 診療ガイドライン at a glance: エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群 (RPGN) 診療ガイドライン 2014. *日内会誌* 2017, 106(2): 272-278.
18. 藤元昭一: ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017. 付録 4. BVAS, 5 VDI. (有村義宏、丸山彰一、本間栄 編)、診断と治療社、東京、2017年、pp 162-166.
2. 学会発表
1. Fujimoto S: Utility of therapeutic apheresis in ANCA vasculitis ~Japanese experience ~. *Immune Apheresis II - Autoimmune Vasculitides. 11th ISFA (International Society for Apheresis) Congress 2017. 5 (Copenhagen, Denmark)*
2. Tsukui D, Kimura Y, Yanagida T, Kono H: Reduced atherosclerosis in mice with conditional deletion of Spleen tyrosine kinase. *19th Pacific League of Associations for Rheumatology Congress-APLAR2017 2017. 10 (Dubai, U. A. E)*
3. Kimura Y, Yanagida T, Tsukui D, Kono H: Decrease inflammasome activation in healthy subjects treated with benzbromarone. *19th Pacific League of Associations for Rheumatology Congress-APLAR2017 2017. 10 (Dubai, U. A. E)*
4. 猪原 登志子. 血管炎をより身近な疾患へ 血管炎のスペシャリストを目指そう 血管炎の国際臨床試験とその動向を知る. *日本皮膚科学会雑誌* 127 卷 5 号 Page943 (2017. 05) (会議録)
5. 安藤誠一郎, 牧山彩子, 今高之, 多田久里守, 山路健, 田村直人: 滑車神経麻痺を併発した結節性多発動脈炎の一例. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 福岡, 2017 年 4 月
6. 岡田隆, 牧山彩子, 丹治佳菜, 片桐彰, 山路健, 田村直人: 当院における高安動脈炎の臨床的特徴の解析. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 福岡, 2017 年 4 月
7. 岡田隆, 牧山彩子, 塚原隆伊, 丹治佳菜, 小田啓介, 片桐彰, 山路健, 田村直人: 右総頸動脈瘤・閉塞で発症後、左総頸動脈瘤で再燃しトシリズマブ療法が奏効した高安動脈炎の 1 例. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 福岡, 2017 年 4 月

8. 箕輪健太郎、林絵利、梁広石、津田裕士、山路健、田村直人：ステロイド加療開始後に強皮症腎・血栓性微小血管障害を併発し、リツキシマブが奏効した顕微鏡的多発血管炎合併強皮症の1症例。第61回日本リウマチ学会総会・学術集会、福岡、2017年4月

9. 河本敏雄、小笠原倫大、仲野総一郎、松下雅和、山中健次郎、山路健、田村直人：浅側頭動脈炎の診断における頭部造影 3DCT の有用性に関する考察。第32回日本臨床リウマチ学会、兵庫、2017年12月

10. 川崎 綾、津久井大輔、近藤裕也、木村佳貴、浅子来美、古川 宏、河野 肇、住田孝之、土屋尚之：IFN signature 遺伝子発現における顕微鏡的多発血管炎と全身性エリテマトーデスの相違。第61回日本リウマチ学会総会、福岡、2017年4月

11. 浅子来美、津久井大輔、木村佳貴、菊地弘敏、本田善一郎、竹内明輝、西村慶太、河野 肇：全身性血管炎における好中球上 CD64 分子の検討。第61回日本リウマチ学会総会、福岡、2017年4月

12. 木村佳貴、柳田たみ子、高橋 啓、浅子来美、菊地弘敏、河野 肇：Candida albicans 由来可溶性多糖画分誘導川崎病モデルマウスにおけるIL-1の役割。第61回日本リウマチ学会総会、福岡、2017年4月

13. 木村佳貴、柳田たみ子、遠田明子、津久井大輔、河野 肇：マウスにおける血清尿酸値の動脈硬化進展への影響。第49回日本動脈硬化学会、広島、2017年7月

14. 木村佳貴、柳田たみ子、津久井大輔、高橋 啓、三浦典子、大野尚仁、鈴木和男、河野 肇：CAWS 誘導冠動脈炎におけるIL-1の関与。第37回日本川崎病学会。2017年10月

15. 河野 肇：「不明熱の鑑別としての血管炎—自然炎症からみた ANCA 関連血管炎の病態と治療」MPO 研究会 血管炎をもっと知ろう Ver. 5 東京、2017年12月

16. 板宮孝紘、浅子来美、菊地弘敏、本田善一郎、竹内明輝、小口洋子、河野 肇：メボリズムマブに

よりステロイド抵抗性の末梢血好酸球数の改善が得られた好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) の1例。第28回日本リウマチ学会関東支部学術集会、東京、2017年12月

17. 木村佳貴、高橋 啓、三浦典子、柳田たみ子、津久井大輔、大野尚仁、鈴木和男、河野 肇：Candida albicans 可溶性多糖画分誘導性冠動脈炎川崎病モデルマウスにおけるIL-1受容体の役割。血管炎病因病態研究会、東京、2018年3月

18. 津久井大輔、伊藤吹夕、大関原利章、木村佳貴、柳田たみ子、亀岡洋祐、岸フク子、山河芳夫、鈴木章一、三浦典子、大野尚仁、高橋 啓、鈴木和男、河野 肇：CAWS 誘発血管炎マウスにおける抗GAP2抗体の投与効果。血管炎病因病態研究会、東京、2018年3月

19. 藤元昭一：シンポジウム「血管炎の病態と治療」—血管炎の国際疫学—ANCA 関連血管炎を中心に— 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会2017.4 (福岡)

20. 稲垣浩子、馬場明子、久永修一、佐藤祐二、藤元昭一：当院におけるANCA 関連腎炎症例の臨床経過の検討。第60回日本腎臓学会学術総会2017.5 (仙台市)

21. 黒木聡子、新森徳長、杉山史子、稲垣浩子、久永修一、佐藤祐二、藤元昭一：HBV キャリアーに発症したPR3-ANCAおよび抗GBM抗体陽性の多発血管炎性肉芽腫症の一例。第47回日本腎臓学会西部学術大会 2017.10 (岡山)

H. 知的財産権の出願・登録  
なし

## 【横断協力分科会】

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

**診療ガイドラインの評価・検討と普及に関する検討**

分科会長：

高崎 芳成 順天堂大学大学院医学研究科膠原病・リウマチ内科 特任教授

研究分担者：

駒形 嘉紀 杏林大学医学部第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科 准教授

杉山 斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科血液浄化療法人材育成システム開発学 教授

竹内 勤 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授

土屋 尚之 筑波大学医学医療系分子遺伝疫学 教授

長谷川 均 愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学 准教授

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

坂東 政司 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 教授

藤井 隆夫 和歌山県立医科大学附属病院 リウマチ・膠原病科 教授

研究協力者：

野澤 和久 順天堂大学医学部膠原病内科学講座 准教授

小寺 雅也 独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院

JCHO（ジェイコー）中京病院 皮膚科部長 膠原病リウマチセンター長

研究要旨

横断協力分科会は、「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017」はじめとする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。本年は昨年度に引き続き、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、本研究班で策定した GL の有用度を明らかにするアンケート調査を行った。また、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、本年度も日本循環器病学会総会、日本リウマチ学会総会および日本耳鼻科学会において、合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「難治性血管炎治療の最新情報」と題する市民公開講座を開催した。また、本研究班のホームページをさらに充実させた。

## A. 研究目的

本研究班の各分科会で検討されたガイドライン(GL)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 GL の策定をバックアップする事とその普及・啓発を目指す。そのために

1. 各分科会で検討された GL を評価しながら、血管炎診療に関連する学会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。

2. 策定された GL 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。

3. GL 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を企画する。

4. 本研究班のホームページを作成し、研究班の活動および策定された GL を一般医ならびに国民に広く普及させる。

## B. 研究方法

1. 本研究班により策定された「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017」の浸透度および利用度をアンケート調査に解析し、現時点における有用度を解析する。

1) 日本リウマチ学会、日本呼吸器学会、日本腎臓学会の評議員・代議員を中心に、AAV (GPA/MPA) 診療に関わる診療科の医師を広く対象とする。

2) 現時点における「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017」の浸透度・利用状況を既存の GL (血管炎症候群の診療ガイドライン [JCS 2008]、ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン [2014]、エビデンスに基づく進行性腎障害診療ガイドライン [2014]) と比較する。

3) 今回の GL で新たに記載された各推奨 (計 8 項目) の遵守状況を各科ごとに調べ、その相違が存在するかを明確にする。

4) 推奨の遵守状況が異なる場合、いかなる項目で違いが存在するか、またいかなる理由で遵守が困難であるか (エビデンスプラクティスギャップ) について検討する。

2. 策定された GL を国民に広く普及させることを目的に、市民公開講座を開催する。

3. GL の普及を目指す目的で、各関連学会に本研究班より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を提唱する。

4. 本研究班のホームページに新たに小児部門の疾患および血管炎と遺伝的素因に関する情報を加える。

(倫理面への配慮)

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. 「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017」のアンケート調査

日本リウマチ学会、日本呼吸器学会、日本腎臓学会の評議員・代議員を中心に、AAV (GPA/MPA) 診療に関わる診療科の医師を対象に WEB によるアンケート調査を行った。現在その結果を集計中である。

2. 市民公開講座の開催

「難治性血管炎治療の最新情報」の表題にて 2018 年 1 月 14 日にグランフロント大阪北館タワー C8F にて市民公開講座を開催した。1) 難治

性血管炎に関する調査研究班の紹介、2) ANCA 関連血管炎の診断と治療、3) 結節性多発動脈炎の診断と治療について、4) 高安動脈炎・巨細胞性動脈炎の診断と治療、5) 小児血管炎の診断と治療—川崎病を中心になどの演題につき各専門領域の講師の講演が行われ、200 名以上の一般市民が参加した。

3. 関連学会と本研究班による特別講演もしくはシンポジウムの企画

1) 第 82 回日本循環器学会学術集会

2018 年 3 月 25 日、会長特別企画として「新しい時代を迎える大型血管炎の診断・治療の最前線」のシンポジウムが開催された。1) 大型血管炎に関するイントロダクション、2) 大型血管炎の概論、大型血管炎のガイドラインの変更点、3) 大型血管炎の遺伝的背景、病態、4) 高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の疫学、臨床像の差異(難治性血管炎調査班後向き調査から)、5) 高安動脈炎、巨細胞性動脈炎に対する内科的治療、および 6) 高安動脈炎、巨細胞性動脈炎に対する外科的治療の演題につき各専門講師の講演が行われた。

2) 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会

2018 年 4 月 28 日、特別企画シンポジウム 4 「血管炎診療の最前線」にて 1) 血管炎病理診断コンサルテーションシステム、2) 臨床疫学研究に基づく大型血管炎の新知見、3) 大型血管炎の生物学的製剤治療、4) 大型血管炎の診療ガイドライン、5) MPA、GPA に対するリツキシマブ治療—RemIRIT 研究から、および 6) アンケート調査から見た AAV 診療ガイドライン 2017 の課題の表題にて各専門分野の講師による講演が行われる。

3) 第 57 回日本耳鼻科学会

2018 年 9 月 27 日、日本鼻科学会・難治性血管炎に関する研究班合同シンポジウム「GPA、EGPA の臨床と病態」にて 1) GPA、EGPA の病態、2) GPA の臨床像と取り扱い(特に上気道限局型について)、3) EGPA の臨床像と取り扱い演題にて講演

が予定されている。

4. 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>) が立ち上げられているが、あらたに一般医家向けの川崎病に加え、患者およびその家族向けに血管炎症候群と遺伝に関する情報が近日中に公開する準備が整った、

2018 年 1 月 14 日に実施した「難治性血管炎治療の最新情報」の動画を掲載し、より多くの患者家族への情報提供を行った。

D. 考察

これまでの GL に対するアンケート調査や合同シンポジウムにより各領域の専門医の血管炎症候群の治療に対する治療の相違点が明確にされてきた。しかし、議論を重ねる中で次第に GL によって提唱されている免疫抑制薬の使用法などに対する共通の理解が深まりつつあることが確認された。また、市民公開講座には多くの聴衆が参集し、その感心の高さが改めて浮き彫りとなった。

E. 結論

今後も積極的に一般・専門医に対して GL の普及と理解を深める啓蒙活動を行うこと、さらに一般市民における血管炎症候群の理解を深めることがより良い医療の実践の上で重要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

## 2. 学会発表

会長特別企画：新しい時代を迎える大型血管炎の診断・治療の最前線，第 82 回日本循環器学会学術集会，平成 30 年 3 月 23-25 日，大阪国際会議場，リーガロイヤルホテル大阪，堂島リバ

ーフォーラム、大阪.

H. 知的財産権の出現・登録状況  
なし

# 【小児血管炎研究】

小児血管炎研究は、大型および中小型血管炎臨床分科会の中で実施しているが、当該領域の特性を考慮し活動報告を掲載した。

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

小児血管炎研究体制活動報告

研究分担者：

高橋 啓 東邦大学医療センター大橋病院病理診断科・教授

研究協力者：

鮎沢 衛 日本大学医学部小児科・准教授

伊藤秀一 横浜市立大学発生成育小児医療学教室・教授

神田祥一郎 東京大学医学部小児科・助教

小林 徹 国立成育医療研究センター臨床研究開発センター・室長

鈴木啓之 和歌山県立医科大学小児科・教授

中野直子 愛媛大学医学部小児科学・助教

服部元史 東京女子医科大学腎臓小児科・教授

三浦健一郎 東京女子医科大学腎臓小児科・講師

宮前多佳子 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

研究要旨 今年度から当班に小児血管炎専門家 9 名が加わり、中・小型血管炎臨床分科会、大型血管炎臨床分科会の中で研究課題を実施することとなった。対象疾患は高安動脈炎、結節性多発動脈炎、ANCA 関連血管炎、川崎病である。小児血管炎の診断基準・治療指針・重症度分類、小児から成人への移行期医療、妊娠・出産などを成人血管炎と対比しつつ今後の研究を進めて行く。

A. 研究目的：

小児血管炎は稀少であるが故にその実態について十分な理解が得られていない。小児科領域における難治性血管炎研究を横断的に推し進め成人例と比較検討することにより小児難治性血管炎の特徴を明らかにすること、小児血管炎に対する理解の普及・啓発をはかること、診断・診療ガイドラインに反映させることを目的とする。

小児の難治性血管炎疾患の特徴を明らかにする。

3. 血管炎症候群治療の手引き（EGPA, PAN）作成に小児血管炎体制として参画する。
4. 横断協力分科会の御協力のもと、本班ホームページから各種小児血管炎研究体制に関する情報を入手しやすくする。
5. 市民公開講座について横断協力分科会に協力する。

B. 研究方法：

1. 小児科医からなる小児高安動脈炎、結節性多発動脈炎、川崎病、ANCA 関連血管炎に関する研究を大型血管炎臨床分科会および中・小型血管炎臨床分科会の中で実施する。
2. 成人における各種疾患との比較において、

C. 結果：

1. 高安動脈炎：
  - 1) 「高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究」を用いた小児期発症高安動脈炎における病態・予後を成人期発症例と比較検討するため、対象症例の抽出を行った。

- 2) 高安病妊娠事例についての実態調査（妊娠に向けた内科的・外科的対応の実際、妊娠経過中の疾患活動性、胎児・新生児を含む周産期状況）を計画した。
  - 3) 高安動脈炎「診療ガイドライン」改定に、小児高安動脈炎について分担執筆
  - 4) 高安動脈炎の前向きレジストリ研究に、横浜市小児科、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターが倫理委員会承認後症例を登録した。
2. 小児結節性多発動脈炎 (PAN) :
- 小児 PAN 症例における DADA2 (Adenosine deaminase 2 欠損症) の検索。  
DADA2 症例が小児 PN 症例集団に埋没している可能性があることから小児 PN 症例の ADA2 遺伝子検査、酵素活性を測定する。DADA2 と判明した症例についてはその臨床的特徴について検討する。ADA2 遺伝子検査は PIDJ (Primary Immunodeficiency Database in Japan)、ADA2 酵素活性は北海道薬科大学にて測定予定である。国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の研究として承認され、今後展開を進める予定である。
3. 川崎病 :
- 診断のてびきの改訂
- a. 2017 年 5 月に運営委員 59 名に Web アンケートを行い、回答を求めた。
  - b. 回答は 47 名 (79.6% : 基礎医学 5 名 10.6% を含む)。再改訂が必要と考える委員は 76.6%。改訂が必要と考える部分は、参考条項、診断方法がともに 51%、備考などの記載 38%、主要症状 35% であった。川崎病と診断できず冠動脈瘤を合併した例は 39 委員で 120 例、発熱がないまま冠動脈瘤を合併した例は 38 委員で 47 例経験があると回答された。委員の経験で不全型の比率は平均 11%。その他、合併疾患、参考条項で重視する所見、冠動脈拡大の診断方法を調査した。
  - c. 5 人に 1 人が不全型という現状と運営委員の意見から、診断の手引き改訂を進めるべきと考えられた。改訂作業を
- 実施するにあたり、その方針を関連学会に周知する必要がある。
4. 小児 ANCA 関連血管炎 :  
2017 年 10 月 21 日に第 38 回日本アフェレシス学会学術大会において、シンポジウム「小児領域におけるアフェレシス療法のエビデンス」の中で発表した。小児本疾患におけるアフェレシス療法のエビデンスに関する文献的レビューを行い小児 ANCA 関連血管炎の特徴を検索し、成人例においては RCT、メタアナリシスが存在しているが、小児例は稀であり、現時点で RCT は存在しないことが判明した。
  5. 血管炎症候群治療の手引き作成にあたり EGPA および PAN のワーキンググループに参加した。EGPA ワーキンググループでは臨床個人調査票/重症度分類の見直しも行った。
  6. MPA/GPA ワーキンググループに参画し、臨床個人調査票/重症度分類の見直しを行った。小児患者にも適応できるよう文言・基準を修正した。
- D. 考察 :
1. 各血管炎疾患研究担当者は、上記研究をさらに推し進める。
  2. ホームページを利用した広報活動を展開する。
  3. 小児血管炎に関する公開講座、小児難治性血管炎合同シンポジウムを開催し、小児血管炎のより一層の普及・啓発を目指す。
- E. 結論 :
- 小児血管炎研究体制として各疾患について臨床分科会の中で提案・計画がなされ、順次実施していく予定である。
- F. 健康危険情報  
特になし
- G. 研究発表
1. 論文発表
    - 1) Kwon YC, Kim JJ, Yun SW, Yu JJ, Yoon KL,

- Lee KY, Kil HR, Kim GB, Han MK, Song MS, Lee HD, Ha KS, Sohn S, Ebata R, Hamada H, Suzuki H, Ito K, Onouchi Y, Hong YM, Jang GY, Lee JK; Korean Kawasaki Disease Genetics Consortium. : Male-specific association of the FCGR2A His167Arg polymorphism with Kawasaki disease. *PLoS One*. 2017 Sep 8;12(9): e0184248. doi: 10.1371/journal.pone.0184248. eCollection 2017.
- 2) Fukazawa R, Kobayashi T, Mikami M, Saji T, Hamaoka K, Kato H, Suzuki H, Tsuda E, Ayusawa M, Miura M, Ebata R, Kobayashi T, Yashiro M, Ogawa S. : Nationwide Survey of Patients With Giant Coronary Aneurysm Secondary to Kawasaki Disease 1999–2010 in Japan. *Circ J*. 2017 Dec 25;82(1):239–246. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0433.
  - 3) Kato M, Ayusawa M, Watanabe H, Komori A, Abe Y, Nakamura T, Kamiyama H, Takahashi S. : Cardiac function by Three Dimensional Speckle Tracking Imaging and Cytokines in Kawasaki Disease. *Pediatr Int*. 2018 Jan 19. doi: 10.1111/ped.13521.
  - 4) Kamiyama H, Ayusawa M, Ogawa S, Saji T, Hamaoka K. : Transition in Patients With Coronary Artery Lesions After Kawasaki Disease. *Pediatr Int*. 2017 Dec 31. doi: 10.1111/ped.13500. [Epub ahead of print]
  - 5) Komori A, Ayusawa M, Kato M, Nakamura T, Takahashi S. : Congenital complete atrioventricular block with pulmonary hypertension. *Pediatr Int*. 2017 Oct;59(10):1095–1096. doi: 10.1111/ped.13347.
  - 6) Chida A, Inai K, Sato H, Shimada E, Nishizawa T, Shimada M, Furutani M, Furutani Y, Kawamura Y, Sugimoto M, Ishihara J, Fujiwara M, Soga T, Kawana M, Fuji S, Tateno S, Kuraishi K, Kogaki S, Nishimura M, Ayusawa M, Ichida F, Yamazawa H, Matsuoka R, Nonoyama S, Nakanishi T. : Prognostic predictive value of gene mutations in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2017 Jun;32(6):700–707. doi: 10.1007/s00380-016-0920-0. Epub 2016 Nov 24.
  - 7) Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, Ayusawa M, Fukazawa R, Fukushima N, Fuse S, Hamaoka K, Hirono K, Kato T, Mitani Y, Sato S, MD, Shimoyama S, Shiono J, Suda K, Suzuki H, Maeda J, Waki K, and the Z-score Project 2nd Stage (ZSP2) Study Group, Japanese Society of Kawasaki Disease. Association of severity of coronary artery aneurysms in 1006 patients with Kawasaki disease and risk of later coronary events. *JAMA Pdiatr*. 2017 in press.
  - 8) Masuda H, Kobayashi T (Co-1<sup>st</sup> author), Hachiya A, Nakashima Y, Shimizu H, Nozawa T, Ogihara Y, Ito S, Takatsuki S, Katsumata N, Suzuki Y, Takenaka S, Hirono K, Kobayashi T, Suzuki H, Suganuma E, Takahashi K, Saji T, Committee of Survey on Infliximab use for Kawasaki disease. Infliximab for the treatment of refractory Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. *J Pediatr* 2017 in press
  - 9) Yoshida M, Oana S, Masuda H, Ishiguro A, Kato H, Ito S, Kobayashi T, Abe J. Recurrence of Fever After Initial Intravenous Immunoglobulin Treatment in Children With Kawasaki Disease. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017 Feb 1;9922817694459. doi: 10.1177/0009922817694459. [Epub ahead of print]
  - 10) Ide K, Uematsu S, Tetsuhara K, Yoshimura S, Kato T, Kobayashi T. External validation of the PECARN Head Trauma Prediction Rules in Japan. *Acad Emerg Med*. 2017;24:308–14.
  - 11) McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger A, Gewitz M, Baker AL, Jackson MA, Takahashi M, Shah, PB, Kobayashi T, Wu MH, Saji B, Pahl E. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e927–e999.
  - 12) Fukuda S, Ito S, Fujiwara M, Abe J,

- Hanaoka N, Fujimoto T, Katsumori H. Simultaneous development of Kawasaki disease following acute human adenovirus infection in monozygotic twins: A case report. *Pediatr Rheumatol Online J.* 16:15(1):39, 2017
- 13) Nozawa T, Imagawa T, Ito S. Coronary-Artery Aneurysm in Tocilizumab-Treated Children with Kawasaki's Disease. *N Engl J Med.* 377:1894-1896, 2017.
  - 14) Miyamae T, Takei S, Itoh Y, Yamanaka H. Survey of attitudes of non-pediatric rheumatologists among councilors of the Japan College of Rheumatology regarding transitional care. *Mod Rheumatol.* 2017 Nov;27(6):1047-1050. doi: 10.1080/14397595.2017.1285846. Epub 2017 Mar 23.
  - 15) Nakano N, Mori M, Umebayashi H, Iwata N, Kobayashi N, Masunaga K, Imagawa T, Murata T, Kinjo N, Nagai K, Miyoshi M, Takei S, Yokota S, Ishii E. Characteristics and outcome of intractable vasculitis syndrome in children; Nationwide survey in Japan. *Mod Rheumatol.* 2017 Dec 8:1-6, doi: 10.1080/14397595.2017.1404700
  - 16) Nakaoka H, Hirono K, Yamamoto S, Takasaki I, Takahashi K, Kinoshita K, Takasaki A, Nishida N, Okabe M, Ce W, Miyao N, Saito K, Ibuki K, Ozawa S, Adathi Y, Ichida F. MicroRNA-145-5p and microRNA-320a encapsulated in endothelial microparticles contribute to the progression of vasculitis in acute Kawasaki Disease. *Scientific Reports*8(1):1016-1016 (2018. 1)
  - 17) Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Histopathological aspects of cardiovascular lesions in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 21(1):31-35. (2018. 1)
  - 18) 川崎病の最近の動向—川崎病全国調査成績を中心に—. 高橋 啓. *皮膚病診療* 39(5):464-469 (2017. 5)
2. 学会発表
- 1) Hirano D, Ishikawa T, Inaba A, Sato M, Iijima K, Ito S; on behalf of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Characteristics and outcomes of childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A nationwide survey in Japan. The 18<sup>th</sup> International vasculitis and ANCA workshop. Mar 27<sup>th</sup>, 2017, Tokyo
  - 2) Inaba A, Yu Kamigaki Y, Machida A, Machida H, Otani M, Ito S. Rituximab for childhood-onset refractory microscopic polyangiitis. The 18<sup>th</sup> International vasculitis and ANCA workshop. Mar 27<sup>th</sup>, 2017, Tokyo
  - 3) Hirano D, Ishikawa T, Inaba A, Sato M, Iijima K, Ito S. Outcome predictors in childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: clinicopathological analysis in a nationwide Japanese survey. ASN kidney week 2017, Nov. 4<sup>th</sup>, 2017, New Orleans, USA
  - 4) Nakano N, Mori M, Ishii E. Polyarteritis nodosa in children nationwide study of Japan. The 18<sup>th</sup> International vasculitis and ANCA workshop. Mar 27<sup>th</sup>, 2017, Tokyo
  - 5) 渡邊 拓史, 神山 浩, 唐澤 賢祐, 加藤 雅崇, 小森 暁子, 中村 隆広, 神保 詩乃, 鈴木 康之, 松本 直也, 鮎沢 衛, 高橋 昌里: 川崎病冠動脈障害における心臓専用半導体ガンマカメラの有用性. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7月、浜松市
  - 6) 鮎沢 衛, 加藤 雅崇, 小森 暁子, 中村 隆広, 神保 詩乃, 飯田 亜希子, 阿部 百合子, 渡邊 拓史, 神山 浩: 過去30年間の学校管理下における川崎病既往者の突然死. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7月、浜松市
  - 7) 神保 詩乃, 鮎沢 衛, 加藤 雅崇, 小森 暁子, 中村 隆広, 神山 浩, 高橋 昌里: 3D スペックルトラッキング法による正常小児の左房機能評価. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7月、浜松市
  - 8) 神山 浩, 鮎沢 衛, 渡邊 拓史, 飯田 亜希子, 加藤 雅崇, 小森 暁子, 阿部 百合子, 中村 隆広, 神保 詩乃, 唐澤 賢祐, 高橋 昌里: CTによる心筋血流予備量比の川崎病冠動脈障害への応用について. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7月、浜松市
  - 9) 加藤 雅崇, 神山 浩, 唐澤 賢祐, 飯田

- 亜希子, 渡邊 拓史, 小森 暁子, 阿部 百合子, 中村 隆広, 神保 詩乃, 鮎沢 衛: 小児薬物負荷心筋血流イメージングにおけるアデノシン製剤の安全性. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7 月、浜松市
- 10) 中村 隆広, 飯田 亜希子, 加藤 雅崇, 渡邊 拓史, 小森 暁子, 阿部 百合子, 市川 理恵, 神保 詩乃, 松村 昌治, 神山 浩, 鮎沢 衛: 心移植待機の拘束型心筋症 2 例における内科治療の比較検討. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7 月、浜松市
- 11) 小栗 真人, 堀 香織, 中村 常之, 鮎沢 衛. 学校心臓一次検診における全例心エコー検査導入の有用性と実行可能性について. 日本小児循環器学会学術集会. 2017. 7 月、浜松市
- 12) 鮎沢 衛, 飯田 亜希子, 加藤 雅崇, 小森 暁子, 中村 隆広, 神保 詩乃, 神山 浩, 高橋 昌里: ワークショップ「川崎病はなぜ増え続けているのか」. 臨床的考察. 第 37 回日本川崎病学会学術集会、2017 年 10 月、東京
- 13) 小森 暁子, 能登 信孝, 渡邊 拓史, 加藤 雅崇, 中村 隆広, 神山 浩, 鮎沢 衛: 頸動脈エコーによる冠動脈リモデリング評価: 川崎病遠隔期例での検討. 第 37 回日本川崎病学会学術集会、2017 年 10 月、東京
- 14) 加藤 雅崇, 神山 浩, 唐澤 賢祐, 飯田 亜希子, 渡邊 拓史, 小森 暁子, 阿部 百合子, 中村 隆広, 神保 詩乃, 鮎沢 衛, 高橋 昌里: 川崎病冠動脈障害を合併した小児への薬物負荷心筋血流イメージングにおけるアデノシン製剤の安全性. 第 37 回日本川崎病学会学術集会、2017 年 10 月、東京
- 15) 神田祥一郎, 三浦健一郎, 服部元史: ANCA 関連血管炎、シンポジウム「小児領域におけるアフェレシス療法のエビデンス」. 第 38 回日本アフェレシス学会学術大会、2017 年 10 月、浦安
- 16) 平野大志, 石川智朗, 稲葉彩, 佐藤舞, 飯島一誠, 伊藤秀一. 小児期発症 ANCA 関連血管炎の臨床的特徴と予後 全国調査の結果より 第 52 回日本小児腎臓病学会学術集会、2017 年 6 月、東
- 17) 伊藤秀一, 平野大志, 石川智朗, 佐藤舞, 稲葉彩, 飯島一誠. 小児期発症 ANCA 関連血管炎の臨床的特徴と予後の解析: 本邦全国調査報告 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、2017 年 10 月、京都
- 18) 西村謙一, 大原亜沙実, 野澤智, 原良紀, 伊藤秀一. 難治性 IgA 血管炎に対する免疫グロブリン療法の有効性と安全性の検討 第 120 回日本小児科学会学術集会、2017 年 4 月、東京
- 19) 西村謙一, 大原亜沙実, 服部成良, 野澤智, 原良紀, 伊藤秀一. 当科における小児期発症高安動脈炎 17 例の臨床的解析 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、2017 年 10 月、京都
- 20) 伊奈真一郎, 西村謙一, 清水博之, 大原亜沙実, 原良紀, 野澤智, 伊藤秀一. インフリキシマブを単回投与した川崎病患者におけるツベルクリン反応の意義 第 27 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、2017 年 10 月、京都
- 21) 西村謙一, 大原亜沙実, 服部成良, 野澤智, 原良紀, 鉾碯竜範, 伊藤秀一. 川崎病と診断された全身型若年性特発性関節炎患者の特徴と群馬スコア 第 37 回日本川崎病学会・学術集会、2017 年 10 月、東京
- 22) 鈴木孝典, 田野島玲大, 小林徹, 伊藤秀一, 石黒精. 川崎病に対する抗血小板薬の効果に関する系統的レビュー 第 37 回日本川崎病学会・学術集会、2017 10 月、東京
- 23) 伊奈真一郎, 西村謙一, 清水博之, 大原亜沙実, 服部成良, 野澤智, 原良紀, 鉾碯竜範, 伊藤秀一.  $\gamma$  グロブリン療法不応川崎病患者におけるツベルクリン反応 第 37 回日本川崎病学会・学術集会、2017 10 月、東京
- 24) 鉾碯竜範, 青木晴香, 正本雅斗, 中野裕介, 渡辺重朗, 大原亜沙実, 服部成良, 西村謙一, 原良紀, 伊藤秀一. Infliximab/血漿交換による段階的治療開始以降に巨大冠動脈瘤を残した症例を検証する 第 37 回日本川崎病学会・学術集会、2017 10 月、東京
- 25) 加藤善平, 小野山さかの, 古野憲司, 山口亮介, 松岡良平, 水野由美, 緒方啓人, 西

- 村謙一，伊藤秀一，原寿郎．川崎病不全型の経過中に MRSA 化膿性肩関節炎、薬剤による多臓器障害を伴う汎血球減少症を発症し、複雑な病態となった一例 第 37 回日本川崎病学会・学術集会、2017 10 月、東京
- 26) 中野直子．本邦における小児期発症結節性多発動脈炎の全国調査 第 27 回日本小児リウマチ学会、2017 年 10 月、京都
- 27) 佐藤若菜，横内幸，大原関利章，榎本泰典，高橋 啓．川崎病における大型血管の組織学的変化 第 22 回日本血管病理研究会、2017. 11、東京
- 28) 佐藤若菜，横内幸，大原関利章，榎本泰典，竹田幸子，高橋啓．川崎病における大型血管に対する組織学的検討 第 37 回日本川崎病学会・学術集会、2017. 10、東京
- 29) 大原関利章，清水智佐登，横内幸，榎本泰典，佐藤若菜，竹田幸子，三浦典子，大野尚仁，Jane C. Burns，高橋啓．カンジダ細胞壁由来糖蛋白誘導系統的血管炎モデルにおけるサイトカインの検討 第 37 回日本川崎病学会・学術集会、2017. 10、東京
- 30) 高橋啓 ベンチからベッドを目指す川崎病の病理研究 第 13 回静岡川崎病研究会、2017. 8、静岡
- 31) 佐藤 若菜，横内 幸，大原関 利章，榎本 泰典，竹田 幸子，高橋 啓，直江 史郎 川崎病における大動脈の組織学的検討 第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2017. 7、静岡
- 32) 横内幸，大原関利章，佐藤若菜，榎本泰典，竹田幸子，伊原文恵、直江史郎、高橋啓 川崎病における大動脈の病理組織学的変化 第 106 回日本病理学会総会、2017. 4、東京
- 33) 大原関利章，横内 幸，榎本泰典，佐藤若菜，竹田幸子，伊原文恵，石橋健一，三浦典子，大野尚仁，高橋 啓 カンジダ細胞壁多糖誘導マウス系統的血管炎モデルにおけるデクチンの役割 第 106 回日本病理学会総会、2017. 4、東京
- 34) 大原関利章，佐藤若菜，竹田幸子，横内幸，榎本泰典，伊原文恵，高橋啓 皮膚の血管炎-結節性多発動脈炎 (PAN) 型の血管炎を中心に- 第 106 回日本病理学会総会、2017. 4、東京
- H. 知的財産権の出願・登録  
なし

別添5

## IV. 刊行物一覽

## 研究成果の刊行に関する一覧表（平成 29 年度）

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Kawasaki A, Yamashita K, Hirano F, Sada KE, Tsukui D, Kondo Y, Kimura Y, Asako K, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Nagasaka K, Sugihara T, Yamagata K, Sumida T, Tohma S, Kono H, Ozaki S, Matsuo S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N.	Association of ETS1 polymorphism with granulomatosis with polyangiitis and proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis in a Japanese population.	J Hum Genet	63(1)	55-62	2017 Oct 5
2	Ishizaki J, Takemori A, Suemori K, Matsumoto T, Akita Y, Sada KE, Yuzawa Y, Amano K, Takasaki Y, Harigai M, Arimura Y, Makino H, Yasukawa M, Takemori N, Hasegawa H; Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome and the Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.	Targeted proteomics reveals promising biomarkers of disease activity and organ involvement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.	Arthritis Res Ther.	19(1)	218	2017
3	Ishizu A, Tomaru U, Masuda S, Sada KE, Amano K, Harigai M, Kawaguchi Y, Arimura Y, Yamagata K, Ozaki S, Dobashi H, Homma S, Okada Y, Sugiyama H, Usui J, Tsuboi N, Matsuo S, Makino H; Research Committee of the Intractable Vasculitis Syndrome and the Research Committee of the Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.	Prediction of response to remission induction therapy by gene expression profiling of peripheral blood in Japanese patients with microscopic polyangiitis.	Arthritis Res Ther	19(1)	117	2017
4	4. Utsunomiya M, Dobashi H, Odani T, Saito K, Yokogawa N, Nagasaka K, Takenaka K, Soejima M, Sugihara T, Hagiyaama H, Hirata S, Matsui K, Nonomura Y, Kondo M, Suzuki F, Tomita M, Kihara M, Yokoyama W, Hirano F, Yamazaki H, Sakai R, Nanki T, Koike R, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M.	Optimal regimens of sulfamethoxazole-trimethoprim for chemoprophylaxis of Pneumocystis pneumonia in patients with systemic rheumatic diseases: results from a non-blinded, randomized controlled trial.	Arthritis Res Ther.	19(1)	7	2017
5	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	27(4)	646-651	2017
6	Sakai R, Kondo T, Kurasawa T, Nishi E, Okuyama A, Chino K, Shibata A, Okada Y, Takei H, Nagasawa H, Amano K.	Current clinical evidence of tocilizumab for the treatment of ANCA-associated vasculitis: a prospective case series for microscopic polyangiitis in a combination with corticosteroids and literature review.	Clin Rheumatol	36(10)	2383-2392	2017
7	Furuta S, Sugiyama T, Umibe T, Kaneko Y, Amano K, Kurasawa K, Nakagomi D, Hiraguri M, Hanaoka H, Sato Y, Ikeda K, Nakajima H; LoVAS Trial study investigators.	Low-dose glucocorticoids plus rituximab versus high-dose glucocorticoids plus rituximab for remission induction in ANCA-associated vasculitis (LoVAS): protocol for a multicentre, open-label, randomised controlled trial.	BMJ Open	7(12)	e018748	2017
8	Hara A, Wada T, Sada KE, Amano K, Dobashi H, Harigai M, Takasaki Y, Yamada H, Hasegawa H, Hayashi T, Fujimoto S, Muso E, Kawakami T, Homma S, Yoshida M, Hirahashi J, Ogawa N, Ito S, Makino H, Arimura Y; Research Committee on Intractable Vasculitides and the Strategic Study Group to Establish the Evidence for Intractable Vasculitis Guideline .	Risk Factors for Relapse of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis in Japan: A Nationwide, Prospective Cohort Study.	J Rheumatol		in press	2018
9	Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, Nomura A, Yoshida S, Nishimoto N	Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study).	Annals of the Rheumatic Diseases	77(3)	348-354	2018

10	Ikeda T, Fujii H, Nose M, Kamogawa Y, Shirai T, Shirota Y, Ishii T, Harigae H.	Bortezomib treatment induces a higher mortality rate in lupus model mice with a higher disease activity.	Arthritis Research & Therapy	19(1)	187	2017
11	Ogata A, Tanaka Y, Ishii T, Kaneko M, Miwa H, Ohsawa S; SHINOBI study group	A randomized, double-blind, parallel-group, phase III study of shortening the dosing interval of subcutaneous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to subcutaneous tocilizumab every other week: Results of the 12-week double-blind period.	Modern Rheumatology	28(1)	76-84	2018
12	Masuda S, Shimizu S, Matsuo J, Nishibata Y, Kusunoki Y, Hattanda F, Shida H, Nakazawa D, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A.	Measurement of NET formation in vitro and in vivo by flow cytometry.	Cytometry A	91(8)	822-829	2017
13	Futamata E, Masuda S, Nishibata Y, Tanaka S, Tomaru U, Ishizu A.	Vanishing immunoglobulins: the formation of pauci-immune lesions in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.	Nephron			in press
14	Morita S, Nakamaru Y, Nakazawa D, Hattanda F, Shida H, Kusunoki Y, Watanabe K, Masuda S, Hoshino K, Fukuda A, Homma A, Tomaru U, Ishizu A.	Elevated level of myeloperoxidase-deoxyribonucleic acid complex in the middle ear fluid obtained from patients with otitis media associated with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.	Otol Neurotol			in press
15	Hasegawa J, Wakai S, Kono M, Imaizumi Y, Masuda S, Ishizu A, Honda K.	An autopsy case of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated vasculitis accompanied by cryoglobulinemic vasculitis affecting the kidney, skin, and gastrointestinal tract.	Intern Med			in press
16	楠 由宏, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋	自己免疫疾患とNETosis	リウマチ科	57(4)	437-442	2017
17	石津明洋	特集「血管生物学と疾患」日常業務でよく遭遇する血管病変の最新知見 血管炎の最新研究知見と病理 (ANCA 関連血管炎を中心に)	病理と臨床	35(8)	713-716	2017
18	八反田文彦, 中沢大悟, 石津明洋	好中球と NETosis	リウマチ科	58(5)	467-473	2017
19	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	日本皮膚アレルギー・接触性皮膚炎学会雑誌	11(4)	296-299	2017
20	石津明洋	血管炎の臨床 UPDATE 血管炎の分類と病因	医学のあゆみ	263(6)	481-484	2017
21	益田紗季子, 石津明洋	抗好中球細胞質抗体 (ANCA) と好中球細胞外トラップ (NETs)	リウマチ科	59(2)	200-205	2018
22	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	69	774-778	2017
23	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	70	278-285	2017
24	磯部光章	大型血管炎-高安動脈炎と巨細胞性動脈炎-	診断と治療	106	169-175	2018
25	伊藤 聡	Eponym について	新薬と臨床	65	727-730	2016
26	伊藤 聡	シクロホスファミドによる出血性膀胱炎	リウマチ科	56	176-180	2016
27	伊藤 聡	Bio 治療における肝炎ケアについて	臨床リウマチ	26	311-316	2016
28	伊藤 聡	実臨床での抗核抗体検査結果の解釈	臨床検査	61	1469-1473	2017
29	Uno K, Muso E, Ito-Ihara T, Suzuki K.	Cytokine/chemokine changes in plasma of patients with MPO-ANCA RPGN: Before and after IVIg therapy.	ADC Letter for Infectious Disease Control.	4(2)	41-43	2017
30	日本臨床試験学会 臨床研究委員会, 樽野弘之, 伊藤陽一, 猪原登志子, 岩崎幸司, 岡崎愛, 奥澤淳	臨床研究に関する課題.	薬理と治療	45(suppl-1)	5034 -5041	2017

	司, 加賀山祐樹, 笠原正登, 川島勝, 河原直人, 信濃裕美, 杉山大介, 高野忠夫, 鄭迎芳, 德増裕宣, 友平裕三, 野中美和, 林邦彦, 林佳子, 堀田和男, 村山敏典, 山上柳太郎, 山城浩一, 山崎晶司, 山本洋一, 吉田義一, 吉田浩輔.					
31	黒田隆, 猪原登志子, 向井久美, 浅田隆太, 秋山治彦, 松田秀一.	【ステロイド関連大腿骨頭壊死症の予防と新しい治療】 特発性大腿骨頭壊死症に対する成長因子を用いた再生医療.	整形・災害外科	60 卷 11 号	1393-1399	2017
32	内田 治仁, 和田 淳	高安静脈炎における肺血管病変	呼吸器内科	32 卷 4 号	p354-359	2017
33	Okazaki T, Shinagawa S, Mikage H	Vasculitic syndrome – diagnosis and therapy -	J Gen Fam Med.	18	72-78	2017
34	Hanaoka H, Yamada H, Kiyokawa T, Iida H, Suzuki T, Yamasaki Y, Ooka S, Nagafuchi H, Okazaki T, Ichikawa D, Shirai S, Shibagaki Y, Koike J, Ozaki S.	Lack of partial renal response by 12 weeks after induction therapy predicts poor renal response and systemic damage accrual in lupus nephritis class III or IV.	Arthritis Research & Therapy	19(1)	4	2017
35	Hanaoka H, Kiyokawa T, Iida H, Ishimori K, Takakuwa Y, Okazaki T, Yamada H, Ichikawa D, Shirai S, Koike J, Ozaki S.	Comparison of renal response to four different induction therapies in Japanese patients with lupus nephritis class III or IV: A single-centre retrospective study	PLoS ONE	12(4)	e0175152	2017
36	Iida H, Hanaoka H, Asari Y, Ishimori K, Kiyokawa T, Takakuwa Y, Yamasaki Y, Yamada H, Okazaki T, Doi M, Ozaki S	Rhabdomyolysis in a Patient with Polyarteritis Nodosa.	Internal Medicine	57(1)	101-106	2018
37	Shinagawa S, Okazaki T, Ikeda M, Yudoh K, Kisanuki Y, Yaz, Yanagisawa M, Kawahata K, Ozaki S.	T cells upon activation promote endothelin 1 production in monocytes via IFN- $\gamma$ and TNF- $\alpha$	Scientific Reports	7	14500	2017
38	Tomofumi Kiyokawa, Hironari Hanaoka, Harunobu Iida, Kana Ishimori, Yukiko Takakuwa, Yoshioki Yamasaki, Takahiro Okazaki, Shoichi Ozaki & Kimito Kawahata	Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in a patient with microscopic polyangiitis following low-dose intravenous cyclophosphamide: a possible pathogenic link with disease activity	Modern Rheumatology Case Report		<a href="https://doi.org/10.1080/24725625.2017.1414913">https://doi.org/10.1080/24725625.2017.1414913</a>	2017
39	Fukuoka K, Sato Y, Sakurai H, Kawashima S, Kaname S, Arimura Y	A dialysis patient with hyperphosphatemia, hyperkalemia, and azotemia without an excessive intake.	Kidney Int Reports	2	770-773	2017
40	Higashihara E, Horie S, Kinoshita M, Harris PC, Okegawa T, Tanbo M, Hara H, Yamaguchi T, Shigemori K, Kawano H, Miyazaki I, Kaname S, Nutahara K	A potentially crucial role of the PKD1 C-terminal tail in renal prognosis.	Clin Exp Nephrol		doi: 10.1007/s10157-017-1477-7. [Epub ahead of print]	2017
41	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	118-122	2017
42	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.	87	94-97	2017
43	Yamada M, Kawakami T (Co-first author), 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	56	1013-1018	2017
44	Isahaya K, Kawakami T, Shiraiishi M, Akiyama H, Hasegawa Y.	Nerve conduction study of lower extremities in cutaneous arteritis patients with neurological manifestations.	J. Dermatol.	44	1299-1302	2017
45	Kawakami T, Takeuchi S, Soma Y.	Elevated levels of serum IgM anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients with cancer-associated vasculitis.	Inter.J. Dermatol.	56(10)	e203-e204	2017
46	Ikeda T, Furukawa F, Kawakami T, Ishiguro N, Uzuki M, Ozaki S, Katsuoka K, Kono T, Kawana S, Koderia M,	Committee for guidelines for the management of vasculitis and vascular disorders of the Japanese	J. Dermatol.	doi: 10.1111/1346-		2017

	Sawai T, Sawada Y, Seishima M, Tanikawa A, Chen K, Hasegawa M.	Dermatological Association. Outline of guidelines for the management of vasculitis and vascular disorders in Japan, 2016 revised edition.		8138.1408 6.		
47	廣川悠季、北澤智子、松岡摩耶、川上民裕、村上富美子、浅利佑紗	下垂足・下垂手を生じた顕微鏡的多発血管炎の1例	皮膚科の臨床	59巻5号	559-563	2017
48	伊佐早健司、白石眞、田中啓太、佐々木梨衣、川上民裕、長谷川泰弘	皮膚生検により皮膚動脈炎による下肢多発性単ニューロパチーと診断し得た1例	臨床神経学	57巻	307-310	2017
49	川上民裕	両下腿から足背の浮腫と紫斑 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	日経メディカル	596号	69-70	2017
50	川上民裕	血管炎型皮疹 エリテマトーデスを究める	Visual Dermatology	16巻8号	772-774	2017
51	藤本学, 浅井純, 浅野善英, 石井貴之, 岩田洋平, 川上民裕, 小寺雅也, 安部正敏, 天野正宏, 池上隆太, 為政大幾, 磯貝善蔵, 伊藤孝明, 井上雄二, 入澤亮吉, 大塚正樹, 尾本陽一, 加藤裕史, 門野岳史, 金子栄, 加納宏行, 川口雅一, 久木野竜一, 幸野健, 古賀文二, 境恵祐, 櫻井英一, 皿山泰子, 新谷洋一, 谷岡末樹, 谷崎英昭, 辻田淳, 土井直孝, 中西健史, 橋本彰, 長谷川稔, 林昌浩, 廣崎邦紀, 藤田英樹, 藤原浩, 前川武雄, 松尾光馬, 間所直樹, 茂木精一郎, 八代浩, 山崎修, 吉野雄一郎, レバヴーアンドレ, 立花隆夫, 尹浩信.	膠原病・血管炎にとまなう皮膚潰瘍診療ガイドライン 創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン-4	日本皮膚科学会雑誌	127巻	2033-2075	2017
52	Kobayashi M, Shimojo H, Shingu K, Harada M, Kanno H	Skin-limited arteritis of small muscular arteries with giant cell-rich granulomatous inflammation in a patient with polymyalgia rheumatica.	Scand. J. Rheumatol.		2018 Jan 23:1-2. doi: 10.1080/03009742.2017.1387674. [Epub ahead of print]	2018
53	Kobayashi M, Ogawa E, Okuyama R, Kanno H	In vasculitis of small muscular arteries, activation of vessel-infiltrating CD8 T cells seems to be antigen-independent.	Virchows Arch.		2017 Nov 11. doi: 10.1007/s00428-017-2264-2. [Epub ahead of print]	2017
54	駒形 嘉紀	【膠原病の難治性病態】 難治性 ANCA 関連血管炎	リウマチ科	58巻1号	40-45	2017
55	Ohashi K, Morishita M, Watanabe H, Sada KE, Katsuyama T, Miyawaki Y, Katsuyama E, Narazaki M, Tatebe N, Watanabe K, Kawabata T, Wada J.	Central Diabetes Insipidus in Refractory Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis.	Internal Medicine	56	2943-2948	2017
56	Morishita M, Watanabe H, Yan M, Zeggag S, Hiramatsu S, Ohashi K, Miyawaki Y, Katsuyama E, Katsuyama T, Takano Narazaki M, Toyota Tatebe N, Sunahori Watanabe K, Kawabata T, Sada KE, Wada J.	Azathioprine Intolerance in Japanese Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis	Internal Medicine	56	1645-1650	2017
57	Matsuo S, Hayashi K, Morimoto E, Kato A, Sada KE, Watanabe H, Takano-Narazaki M, Sunahori-Watanabe K, Kawabata T, Wada J.	The Successful Treatment of Refractory Polyarteritis Nodosa Using Infliximab	Internal Medicine	56	1435-1438	2017
58	Abe Y, Tada K, Yamaji K, Takasaki Y, Tamura N	Association of five-factor score with the mortality in Japanese patients with polyarteritis nodosa. Mod Rheumatol.	Mod Rheumatol	28(2)	308-312	2018
59	Matsuki-Muramoto Y, Nozawa K, Uomori K, Sekigawa I, Takasaki Y	Bortezomib treatment prevents glomerulosclerosis associated with lupus nephritis in a murine model through suppressive effects on the immune and renin-angiotensin systems.	Modern Rheumatol	27(1)	77-86	2017
60	Tsushima H, Morimoto S, Fujishiro M, Yoshida Y, Hayakawa K, Hirai T, Miyashita T, Ikeda K, Yamaji K, Takamori K, Takasaki Y, Sekigawa I, Tamura N:	Kinase inhibitors of the IGF-1R as a potential therapeutic agent for rheumatoid arthritis.	Autoimmunity	50(5)	329-335	2017
61	Suzuki S, Nakano S, Ando S, Matsudaira R, Kanai Y, Yamanaka K, Takasaki Y	Hepcidin-25 gives an indication of the therapeutic effectiveness of tocilizumab in rheumatoid arthritis -	Rev Bras Reumatol	57(6)	637-640	2017

		Relationship between disease activity of rheumatoid arthritis and anemia.				
62	Nozawa K, Doe K, Uomori K, Sekigawa I, Takasaki Y, Yamaji K, Tamura N	Antiribonuclease H2 antibodies are an immune biomarker for systemic lupus erythematosus.	Autoimmunity.	50(4)	241-246	2017
63	Ikeda K, Watanabe K, Hirai T, Tanji K, Miyashita T, Nakajima S, Uomori K, Morimoto S, Takamori K, Ogawa H, Takasaki Y, Sekigawa I	izoribine Synchronized Methotrexate Therapy should be Considered when Treating Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Various Combination Therapies.	ntern Med.	56(10)	1147-1152	2017
64	Abe Y, Matsushita M, Tada K, Yamaji K, Takasaki Y, Tamura N	Clinical characteristics and change in the antibody titres of patients with anti-MDA5 antibody-positive inflammatory myositis.	Rheumatology (Oxford)	56(9)	1492-1497	2017
65	Mimori T, Harigai M, Atsumi T, Fujii T, Kuwana M, Matsuno H, Momohara S, Takei S, Tamura N, Takasaki Y, Ikeuchi S, Kushimoto S, Koike T	Safety and effectiveness of 24-week treatment with iguratimod, a new oral disease-modifying antirheumatic drug, for patients with rheumatoid arthritis: interim analysis of a post-marketing surveillance study of 2679 patients in Japan.	Modern Rheumatol	27(5)	755-765	2017
66	Chiba A, Tamrua N, Yoshikiyo K, Murayama G, Kitagaichi M, Yamaji K, Takasaki Y, Miyake S	Activation status of mucosal-associated invariant T cells reflects disease activity and pathology of systemic lupus erythematosus.	Arthritis Res Ther	9(1)	58	2017
67	Hirai T, Ikeda K, Fujishiro M, Tsushima H, Hayakawa K, Suzuki S, Yamaguchi A, Nozawa K, Morimoto S, Takasaki Y, Ogawa H, Takamori K, Tamura N, Sekigawa I	The effectiveness of new triple combination therapy using synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs with different pharmacological function against rheumatoid arthritis: the verification by an in vitro and clinical study.	Clin Rheumatol	36	51-58	2017
68	Minowa K, Amano H, Ando S, Watanabe T, Ogasawara M, Kawano S, Kaneko T, Morimoto S, Yamaji K, Tamura N, Tokano Y, Hashimoto H, Takasaki Y	Disease flare patterns and predictors of systemic lupus erythematosus in a monocentric cohort of 423 Japanese patients during a long-term follow-up: The JUDE study.	Mod Rheumatol	27	72-76	2017
69	Ito T, Tamura N, Okuda S, Tada K, Matsushita M, Yamaji K, Kato K, Takasaki Y	levated serum levels of soluble CD146 in patients with systemic sclerosis.	Clin Rheumatol	36	119-124	2017
70	Abe Y, Tamura N, Yang KS, Matsuoka J, Kon T, Yamaji K, Hashimoto H, Tsuda H, Takasaki Y	Predictive factors for mortality in elderly Japanese patients with severe microscopic polyangiitis: A retrospective single-center study.	Mod Rheumatol	27	15-319	2017
71	Hideyuki Nakaoka, Keiichi Hirono, Seiji Yamamoto, Ichiro Takasaki, Kei Takahashi, Koshi Kinoshita, Asami Takasaki, Naonori Nishida, Mako Okabe, Wang Ce, Nariaki Miyao, Kazuyoshi Saito, Keihiro Ibuki, Sayaka Ozawa, Yuichi Adathi, Fukiko Ichida .	MicroRNA-145-5p and microRNA-320a encapsulated in endothelial microparticles contribute to the progression of vasculitis in acute Kawasaki Disease.	Scientific Reports	8(1)	1016	2018
72	Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y.	Histopathological aspects of cardiovascular lesions in Kawasaki disease.	Int J Rheum Dis	21(1)	31-35	2018
73	Masuda H, Kobayashi T, Hachiya A, Nakashima Y, Shimizu H, Nozawa T, Ogihara Y, Ito S, Takatsuki S, Katsumata N, Suzuki Y, Takenaka S, Hirono K, Kobayashi T, Suzuki H, Suganuma E, Takahashi K, Saji T; Committee of Survey on Infliximab use for Kawasaki disease.	Infliximab for the Treatment of Refractory Kawasaki Disease: A Nationwide Survey in Japan.	J Pediatr.			2017 [Epub ahead of print]
74	高橋 啓	川崎病の最近の動向—川崎病全国調査成績を中心に—.	皮膚病診療	39(5)	464-469	2017
75	渡部 芳子	「高安動脈炎」	日本血管外科学会雑誌	26	25 - 31	2017年
76	遠藤由佳梨、田村直人	多発血管炎性肉芽腫症	日本臨床 動脈・静脈の疾患 (下) —最新の診断・治療動向—	75	973-977	2017
77	安倍能之、田村直人	顕微鏡的多発血管炎	日本臨床 動脈・静脈の疾患 (下) —最新の診断・治療動向—	75	968-972	2017

78	安倍能之、田村直人	中小血管炎の予後	リウマチ科	58	537-542	2017
79	Fumio Hirano, Waka Yokoyama, Hayato Yamazaki, Koichi Amano, Atsushi Kawakami, Taichi Hayashi, Naoto Tamura, Shinsuke Yasuda, Hiroaki Dobashi, Takao Fujii, Satoshi Ito, Yuko Kaneko, Toshihiro Matsui, Yasuaki Okuda, Kazuyoshi Saito, Fumihito Suzuki, Ryusuke Yoshimi, Ryoko Sakai, Ryuji Koike, Hitoshi Kohsaka, Nobuyuki Miyasaka, Masayoshi Harigai & the T2T Epidemiological Study Group.	Achieving simplified disease activity index remission in patients with active rheumatoid arthritis is associated with subsequent good functional and structural outcomes in a real-world clinical setting under a treat-to-target strategy.	Modern Rheumatology.	Volume 27, 2017 - Issue 5	811-819	2017
80	土橋浩章, 亀田智広.	多発血管炎性肉芽腫症	医学のあゆみ	263 巻 6 号	511-515	2017
81	土橋浩章, 亀田智広.	【リウマチ性多発筋痛症】 リウマチ性多発筋痛症と巨細胞性動脈炎	リウマチ科	57 巻 6 号	566-571	2017
82	Nakaoka Y.	Response to: 'Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis' by Lee and Song.	Ann Rheum Dis.		pii: annrheumdis-2017-212871. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212871.	2018
83	中岡良和	肺高血圧症と炎症	別冊 BIO Clinica 慢性炎症と疾患 「心臓と血管の慢性炎症」	7(1)	49-53	2018
84	中岡良和	大型血管炎の治療ガイドライン (高安動脈炎・巨細胞性動脈炎)	炎症と免疫	26(1)	25-32	2018
85	中岡良和	高安動脈炎	日本医師会雑誌. 生涯教育シリーズ(92) 脳血管障害診療のエッセンス.	S146(1)	S218-S220	2017
86	中山 健夫	医療現場におけるヘルスコミュニケーション：共有意思決定 (Shared decision making) とは何か	循環 plus	17(9)	10-12	2017
87	Miyabe C, Miyabe Y, Komiya T, Shioya H, Miura NN, Takahashi K, Ohno N, Tsuboi R, Luster AD, Kawai S, Miyasaka N, Nanki T.	A sphingosine 1-phosphate receptor agonist ameliorates animal model of vasculitis.	Inflamm Res	66	335-340	2017
88	岸部 幹、原淵保明	特集：今、話題になっていること--耳鼻咽喉科編 新しい疾患の提唱 - ANCA 関連血管炎性中耳炎(OMAAV)	日本医事新報	4846	36-39	2017
89	岸部 幹、原淵保明	各科臨床のトピックス ANCA 関連血管炎性中耳炎(OMAAV)	日医雑誌	146	274-275	2017
90	岸部 幹、原淵保明	特集：中耳・内耳疾患を見逃さない！ ANCA 関連血管炎性中耳炎(OMAAV)	ENTONI	208	24-31	2017
91	岸部 幹、林 達哉	特集：知っておきたい難治性副鼻腔疾患の診療 多発血管炎性肉芽腫症	耳喉頭	89	998-1007	2017
92	岸部 幹	特集：診断に苦慮した耳鼻咽喉科疾患-私が経験した症例を中心に- 鼻中隔穿孔、鞍鼻	ENTONI	205	85-92	2017
93	岸部 幹	ANCA 関連血管炎性中耳炎(OMAAV) ANCA 関連血管炎性中耳炎(OMAAV)	リウマチ科	58	224-231	2017
94	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.	27	87-94	2017
95	Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Furukawa T, Ando M, Murotani K, Mishima M, Inoue Y, Ogura T, Bando M, Hagiwara K, Suda T, Chiba H, Takahashi H, Sugiyama Y, Homma S.	Disease severity staging system for idiopathic pulmonary fibrosis in Japan.	Respirology	22	1609-1614	2017
96	Mato N, Hirahara K, Ichikawa T, Kumagai J, Nakayama M, Yamasawa H, Bando M, Hagiwara K, Sugiyama Y,	Memory-type ST2+CD4+ T cells participate in the steroid-resistant	Scientific Reports	7	6805	2017

	Nakayama T.	pathology of eosinophilic pneumonia				
97	坂東政司	特集 世界が注目する疾患；特発性 間質性肺炎・特発性肺線維症。 抗線維化薬治療の開始， 終了のタイミング 1) ピルフェニドン	呼吸器内科	32	232-238	2017
98	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	2017
99	藤元昭一	診療ガイドライン at a glance : エビデンスに基づく急速進行性腎 炎症候群 (RPGN) 診療ガイドライ ン 2014.	日内会誌	10682)	272-278	2017
100	前嶋康浩	血管炎の臨床 UPDATE 「高安動脈 炎」	医学のあゆみ	263(6)	485-489	2017
101	前嶋康浩、磯部光章	高安動脈炎【VII.血管炎 大型血管 炎】	日本臨床	75 巻増刊 号 5 動脈・静 脈の疾患 (下) (通巻第 1124 号)	946-951	2017
102	Nguyen HT, Tsuchiya MC, Yoo J, Iida M, Agusa T, Hirano M, Kim EY, Miyazaki T, Nose M, Iwata H.	Strain differences in the proteome of dioxin-sensitive and dioxin-resistant mice treated with 2,3,7,8- tetrabromodibenzo-p-dioxin.	Arch Toxicol.	91(4)	1763-1782	2017
103	Matsuyama K, Mizutani Y, Takahashi T, Shu E, Kanoh H, Miyazaki T, Seishima M.	Enhanced dendritic cells and regulatory T cells in the dermis of porokeratosis.	Arch Dermatol Res.	309(9)	749-756	2017
104	Kawashima M, Usui T, Okada H, Mori I, Yamauchi M, Ikeda T, Kajita K, Kito Y, Miyazaki T, Fujioka K, Ishizuka T, Morita H.	TAFRO syndrome: 2 cases and review of the literature.	Mod rheumatol.	27(6)	1093-1097	2017
105	Nakajima T, Yoshifuji H, Shimizu M, Kitagori K, Murakami K, Nakashima R, Imura Y, Tanaka M, Ohmura K, Matsuda F, Terao C, Mimori T.	A novel susceptibility locus in the IL12B region is associated with the pathophysiology of Takayasu arteritis through IL-12p40 and IL-12p70 production.	Arthritis Res Ther	19(1)	197	2017
106	Nakayama Y, Yoshifuji H, Mori M, Kuramoto N, Murakami K, Nakashima R, Imura I, Ohmura K, Handa T, Miyagawa-Hayashino A, Yokoi H, Mimori T.	A concomitant case of pathologically proven IgG4-related disease and ANCA-associated vasculitis: case report.	Mod Rheumatol Case Rep	2(1)	84-91	2017
107	吉藤 元.	【リウマチ性疾患の遺伝要因】 高 安動脈炎の遺伝学的要因.	リウマチ科	58(4)	405-11	2017
108	吉藤 元.	高安動脈炎に伴う肺高血圧症.	Pulmonary Hypertension Update	3(2)	134-42	2017

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 29 年度）

雑誌

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
			書籍名	出版地	ページ
1	針谷正祥	結節性多発動脈炎	日本脈管学会	日本医学出版	2017
			臨床脈管学	東京	318-319
2	天野宏一	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	日本脈管学会	日本医学出版	2017
			臨床脈管学	東京	322-324
3	石津明洋	Ⅲ. 筋骨格系 7. 脈管 (血管・リンパ管)	監修：深山正久，森永正二郎	文光堂	2017
			病理診断に直結した組織学	東京	54-60
4	石津明洋	総論 第3章 血管病変の成因と病理 B. 血管炎 3. 環境要因	日本脈管学会編	日本医学出版	2017
			臨床脈管学	東京	24-25
5	石津明洋	ANCA 関連血管炎の克服を目指して	北海道大学	北海道大学 アドミッションセンター	2018
			知のフロンティア 第4号 北海道大学の研究者は、いま	札幌	72-73
6	要 伸也	顕微鏡的多発血管炎	日本脈管学会	日本医学出版	2017
			臨床脈管学	東京	322-324
7	川上民裕	抗血小板薬、血管拡張薬	塩原哲夫、照井正、大山学	全日本病院出版会	2017
			皮膚科治療薬 処方ガイド 一年齢・病態に応じた薬の使い方	東京	151-156
8	川上民裕	ANCA 関連血管炎 皮膚科の検査とその評価法	大塚藤男 土田哲也 五十嵐敦之 相馬良直 林伸和	金原出版	2017
			皮膚科の臨床	東京	60-69
9	菅野祐幸	血管病変の成因と病理 B. 血管炎 4. 肉芽腫性血管炎	日本脈管学会編	日本医学出版	2017
			臨床脈管学	東京	26-27
10	杉原毅彦	巨細胞性動脈炎	日本脈管学会	日本医学出版	2017
			臨床脈管学	東京都	316-317
11	杉原毅彦	巨細胞性動脈炎	磯部光章	医歯薬出版	2017
			医学のあゆみ 263 巻6号	東京都	491-494
12	高崎芳成	全身性エリテマトーデス	根本英一	南山堂	2017
			病気とくすり増刊号	東京	241-245
13	高崎芳成	全身性硬化症, その他の膠	藤島一郎	医歯薬出版株式会社	2017

		原病	疾患別に見る嚥下障害	東京	420-425
14	田村直人	全身疾患合併血管炎 悪性 関節リウマチ	日本脈管学会	日本医学出版	2017
			臨床脈管学	東京	338-339
15	土屋尚之	B. 血管炎、2. 感受性遺伝 子	重松宏	日本医学出版	2017
			『臨床脈管学』	東京	21-23
16	土屋尚之	全身性エリテマトーデス、 全身性強皮症、ANCA 関連 血管炎.	櫻井晃洋	メディカル ドウ	2018
			遺伝子医学 MOOK 別冊『シリー ズ：最新遺伝医学研究と遺伝カ ウンセリング シリーズ3「最 新多因子遺伝性疾患研究と遺伝 カウンセリング』	大阪	
17	土橋浩章	多発血管炎性肉芽腫症	日本脈管学会	日本医学出版	2017
			臨床脈管学	東京	325-327
18	中岡良和	高安動脈炎	日本脈管学会編集	日本医学出版	2017
			臨床脈管学	東京	311-315
19	長坂憲治	多発血管炎性肉芽腫症（ウ ェゲナー肉芽腫症）	福井次矢、高木誠、小室一成	医学書院	2018
			今日の治療 2018	東京	851-3
20	長谷川 均	多発血管炎性肉芽腫症（ウ ェゲナー肉芽腫症）	福井次矢、高木誠、小室一成	医学書院	2018
			今日の治療 2018	東京	835-836
21	岸部 幹、 原渕保明	ANCA 関連血管炎性中耳炎	小林俊光、高橋晴雄、浦野正美 編	中山書店	2017
			ENT 臨床フロンティア, 耳鼻咽 喉科 標準治療のためのガイド ライン活用術	東京	30-36
22	坂東政司	IV間質性肺炎 第1章. 特発性間質性肺炎 (IIPs) の 分類	川名明彦、江口研二 (編)	克誠堂	2017
			呼吸器疾患－ 最新の薬物療法－2	東京都	150-157
23	鈴木亜衣香、 坂本 晋、 本間 栄	AAV 関連肺疾患の臨床像	市川 智章	メジカルビュー社	2017
			臨床画像 33	東京	1215- 1220
24	宮崎龍彦	第3章血管病変の成因と病 理、B. 血管炎 5. 壊死性 血管炎.	日本脈管学会	日本医学出版	2017
			臨床脈管学	東京	28-29
25	宮崎龍彦	第4章 免疫系, アレルギ ー	深山正久	羊土社	2017
			はじめの一步の病理学	東京	194-218

## 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班

### 平成29年度 第1回 血管炎関連3班合同班会議 プログラム

期日：平成29年6月30日（金）

場所：都市センターホテル

開会の辞

9：00－9：05

針谷正祥（東京女子医科大学）

### 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. 研究分担者・協力者の紹介

9：20－9：30

#### 3. 研究班の活動計画

9：30－9：50

研究代表者 針谷正祥（東京女子医科大学）

#### 4. 分科会活動計画

##### I. 中・小型血管炎臨床分科会

9：50－10：10

分科会長 要 伸也（杏林大学）

##### II. 国際協力分科会

10：10－10：30

分科会長 藤元昭一（宮崎大学）

##### III. 大型血管炎臨床分科会

10：30－10：50

分科会長 中岡良和（国立循環器病研究センター）

##### IV. 小児血管炎研究

10：50－11：00

研究分担者 高橋 啓（東邦大学）

##### V. 臨床病理分科会

11：00－11：20

分科会長 石津明洋（北海道大学）

##### VI. 横断協力分科会

11：20－11：40

分科会長 高崎芳成（順天堂大学）

#### 5. 各分科会会議

11：40－12：20

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 ～

12：20－13：00

※尚、昼食時に604会議室にて「血管炎研究戦略会議」（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 : 00~13 : 15

AMED:戦略推進部 難病研究課

## 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<br>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. オーバービュー             | 13 : 35-13 : 45<br>針谷正祥                |
| II. AAV のリサーチアジェンダの検討  | 13 : 45-13 : 55<br>長坂憲治・本間 栄           |
| III. AAV コホート研究における有効性 | 13 : 55-14 : 15<br>佐田憲映・本間 栄・和田隆志・針谷正祥 |
| IV. AAV の肺画像解析         | 14 : 15-14 : 25<br>本間 栄                |
| V. PEXIVAS 試験          | 14 : 25-14 : 35<br>藤元昭一                |
| VI. RemIRIT 研究         | 14 : 35-14 : 45<br>長坂憲治                |
| VII. AAV における健康関連 QoL  | 14 : 45-14 : 55<br>勝又康弘                |
| VIII. AAV における医療経済学的検討 | 14 : 55-15 : 05<br>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  | 15 : 05-15 : 15<br>磯部光章                |
| II. 血管炎の感受性遺伝子解析 進捗報告  | 15 : 15-15 : 25<br>土屋尚之                |
| III. 血管炎の分子基盤解析 進捗報告   | 15 : 25-15 : 35<br>宮崎龍彦                |
| IV. 血管炎の細胞障害機序解析 進捗報告  | 15 : 35-15 : 45<br>駒形嘉紀                |
| V. 血管炎の自己抗体解析 進捗報告     | 15 : 45-15 : 55<br>川上民裕                |
|                        | 15 : 55-16 : 05<br>石津明洋                |
| 4) 事務局より連絡             | 16 : 05-16 : 10<br>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. 研究班全体の活動報告 16 : 10 – 16 : 20  
研究開発代表者 針谷正祥
  
2. 研究開発進捗報告
  - 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 16 : 20 – 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 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 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 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 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 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

## 難治性血管炎に関する調査研究班 研究班全体の活動計画

研究代表者 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）

- A. 研究目的：難治性血管炎疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン（CPG）等の作成・評価・改訂に資する研究を実施し、難治性血管炎の医療を更に向上させることを目的とする。具体的には、当班および関連するAMED班でこれまで実施したコホート研究によって明らかとなったわが国の診断・治療のベンチマークと平成28年度にCPGを作成した実績を踏まえて、1) CPGの作成・啓発、2) CPGの評価と関連学会承認、3) 重症度分類評価と関連学会承認、4) 厚労省診断基準の検討と関連学会承認、5) 国際共同研究の推進、6) 血管炎の啓発を研究期間中に達成する。
- B. 方 法：中・小型血管炎臨床分科会、大型血管炎臨床分科会、臨床病理分科会、国際協力分科会、横断協力分科会を設置し研究を実施する。平成29年度は中・小型血管炎臨床分科会と大型血管炎臨床分科会はCPGのモニタリングおよび監査と重症度分類の評価、厚労省診断基準の改訂を主に実施し、関連AMED班と合同でレジストリーデータを収集する。臨床病理分科会は病理診断コンサルテーションシステムの運用、血管炎の診断基準に必要な病理学的所見における未解明問題への取り組みを行う。国際協力分科会は中・小型血管炎および大型血管炎臨床分科会の協力のもと、国際共同研究を継続する。横断協力分科会は市民公開講座を開催し、関連学会との合同シンポジウム、本研究班HPの活用、患者会との連携などと合わせて、血管炎の啓発、情報提供を行う。平成30、31年度はこれらの研究を継続し本研究全体の目的を達成する。
- C. 結 果：分科会長、研究分担者、研究協力者を確定し、平成29年度から31年度の研究実施体制を構築した。
- D. 結 論：政策班に求められている研究成果は大きく変化しており、班全体の研究目的の達成に向けて、研究代表者および各分科会長が分担・協力研究者の協力のもと研究課題に計画的・組織的に取り組む必要がある。

## 難治性血管炎に関する調査研究班

### I. 中・小型血管炎臨床分科会

#### 中・小型血管炎における調査研究

中・小型血管炎臨床分科会分科会長：要 伸也 杏林大学医学部第一内科学（腎臓・リウマチ膠原病内科）

分担研究者： 天野 宏一（埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 教授）

伊藤 聡（新潟県立リウマチセンターリウマチ科 副院長）

勝又 康弘（東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 講師）

駒形 嘉紀(兼務)（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）

高橋 啓(兼務)（東邦大学医学部病院病理学講座 教授）

田村 直人(兼務)（順天堂大学医学部膠原病内科 教授）

土橋 浩章（香川大学医学部附属病院膠原病・リウマチ内科 講師）

長坂 憲治（東京医科歯科大学大学院膠原病・リウマチ内科 非常勤講師  
青梅市立総合病院リウマチ膠原病科 部長）

中山 健夫（京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野  
教授）

南木 敏宏（東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 教授）

原湊 保明（旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室 教授）

坂東 政司（自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 教授）

本間 栄（東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 教授）

和田 隆志（金沢大学大学院医薬保健学総合研究科腎臓内科学 教授）

研究協力者 鮎沢 衛（日本大学小児科 准教授）

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）

伊藤 秀一（横浜市立大学発生成育小児医療学教室 教授）

井上 永介（聖マリアンナ医科大学医学教育文化部門（医学情報学） 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）

加藤 将 (北海道大学病院内科Ⅱ 助教)

金子 修三 (筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 講師)

唐澤 一徳 (東京女子医科大学第四内科 (腎臓内科) 助教)

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 教授)

川嶋 聡子 (杏林大学医学部第一内科 (腎臓・リウマチ膠原病内科) 任期制助教)

神田 祥一郎 (東京大学小児科 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 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)

小寺 雅也 (独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院 JCHO 中京病院皮膚科部長、膠原病リウマチセンター長)

小林 徹 (国立成育医療研究センター臨床研究開発センター室長)

小川 法良 (浜松医科大学第三内科 講師)

小松田 敦 (秋田大学医学部血液・腎臓・リウマチ内科 准教授)

鈴木 啓之 (和歌山県立医科大学小児科 教授)

田中 良哉 (産業医科大学医学部第1内科学講座 教授)

関谷 潔史 (国立病院機構相模原病院 アレルギー科 医長)

中野 直子 (愛媛大学医学部小児科学 助教)

中屋 来哉 (岩手県立中央病院腎センター腎臓リウマチ科 副腎センター長)

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)

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)

萩野 昇 (帝京大学ちば総合医療センター 第三内科学講座 (血液・リウマチ) 講師)

服部 元史 (東京女子医科大学医学部腎臓小児科 教授)

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 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 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)  
三浦 健一郎 (東京女子医科大学医学部腎臓小児科 講師)  
宮前 多佳子 (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)  
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)  
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)

- 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) に属する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のほか、結節性多発動脈炎 (PAN)、IgA 血管炎、抗糸球体基底膜抗体病 (抗 GBM 病)、クリオグロブリン血症性血管炎、低補体血症性蕁麻疹様血管炎 (抗 C1q 血管炎) が含まれる。また、関節リウマチや他の膠原病に合併する血管炎も、しばしば中・小型血管を障害する。このうち、AAV の各疾患、PAN、IgA 血管炎、抗 GBM 病の一部 (腎炎)、悪性関節リウマチ (MRA) が指定難病に認定されている。今年度より、小児血管炎が難治性血管炎班の調査対象疾患に加わり、当分科会では川崎病と、小児に見られる AAV と PAN も取扱うこととなった (小児の高安動脈炎は大型血管炎斑)。本研究の目的は、これらの対象疾患について、厚労省診断基準、重症度分類、診療ガイドライン (clinical practice guideline, CPG) 等の作成・モニタリングと評価・改訂・普及に資する研究を主体的に実施し、関連学会等の承認を得ることである。移行プログラム・紹介基準の作成に関する検討も行う。
- B. 方 法：1) AAV診療ガイドラインの評価：GRADE法に準拠したANCA関連血管炎診療ガイドライン2017が上梓された。今後は、横断協分科会と協力し、本ガイドラインの普及と関連学会での承認、このガイドラインの評価と効果検証に向けての作業を開始し、その結果を、啓発方法の改善や将来の改訂につなげる。2) AAV以外のガイドライン・診療指針の作成：当分科会が担当する指定難病であるEGPA, PAN, MRAについてCPGを作成する。川崎病については、既存の「診断の手引き」の改訂作業を日本川崎病学会と共同で進める。3) 指定難病の重症度分類、診断基準の見直し：まず分科会内で作業部会 (WG) を立ち上げ、班員および関連学会から意見を収集し、指定難病データベース (臨床個人調査票) 等を分析して、問題点を整理する。関連学会と協力し改訂案を作成し、関連学会の承認を得て最終案とする。4) 小児例について：患者数を含めた実態の調査、小児から成人例への移行プログラム・紹介基準の作成などを検討する。5) その他：リサーチクエスションの取り纏め、AAVの新コホートについてはAMED班に協力する形で進める。
- C. 結 果：1) AAV診療ガイドラインの評価、2) AAV以外のガイドライン・診療指針の作成、3) 指定難病の重症度分類、診断基準の見直し、4) 小児例の実態調査・移行プログラムの検討、それぞれについて方針・方向性を共有し、検討を開始している。リサーチクエスションの取り纏め、AAVの新コホートなどの共同プロジェクトについても継続的に検討中である。
- D. 考 察：新体制となり、本分科会においても、研究班全体の特長であるオールジャ

パン体制、研究継続性が図られている。CPGのモニタリング・評価と改訂、診断基準・重症度分類の見直しに向けた検討を行う体制が整い、今後は研究期間中に、具体的な工程表に基づいた着実な実施が求められる。AAV以外のCPG作成にあたっては、Mindsによる「希少疾患など、エビデンスが少ない領域でのガイドラインの作成」を参考に、新たなWGを組織して進める必要がある。診断基準・重症度分類の改訂には、意見の集約と既存のデータベースに基づいた科学的な検証が必要である。

- E. 結論：研究成果を通じて、CPGの普及・評価・適正化、血管炎および上記CPGに関する国民・自治体・患者会等への情報提供、血管炎CPGおよび重症度分類の関連学会での検討と承認が実現することが期待できる。

## 難治性血管炎に関する調査研究班

### II. 国際協力分科会

国際協力分科会分科会長：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

研究分担者：猪原 登志子（京都大学医学部附属病院附属病院アレルギー・膠原病内科 特任講師）

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）

田村 直人（順天堂大学医学部膠原病内科 教授）

古田 俊介（千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科 特任講師）

研究協力者：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）

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）

川上 民裕（聖マリアンナ医科大学皮膚科学 准教授）

岸部 幹（旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師）

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）

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）

佐藤 祐二（宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授）

塚本 達雄（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）

濱野 慶朋（東京都健康長寿医療センター腎臓内科 部長）

坂東 政司（自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 教授）

本間 栄（東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 教授）

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）

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) 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) : 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) と本研究班との共同事業としての介入を伴うランダム化比較臨床試験であり 2013 年より試験開始、現在実施中である。倫理的妥当性は各参加医療機関の倫理委員会に諮っている。試験終了まで適正な試験実施を図る。

(3) 欧米の血管炎研究グループと協力した新たな国際共同試験。

① ARAMIS 試験 (A randomized multicenter study for isolated skin vasculitis) : 皮膚血管炎 (皮膚動脈炎と IgA 血管炎) を対象とし、3 つの異なる治療薬効果について比較する多施設共同、連続複合割りつけランダム化した国際臨床試験である。わが国では、倫理的妥当性を代表者が所属する各施設の倫理委員会に諮っている段階で、承認が得られたのちに研究参加となる。

② VPPRN (Vasculitis Patient-Powered Research Network) : VPPRN は Vasculitis Clinical Research Consortium と the Vasculitis Foundation の支援の下に運営されている血管炎を対象とした患者自発報告型のレジストリーである。その一つのプロジェクトとして妊娠レジストリーの V-PREG への参加を検討する。

③ 肺限局型 AAV ワーキンググループ (WG) : WG の設置の有無、WG の目的と今後の活動、に関して討議の上、難治性血管炎に関する調査研究班の承認を得て、WG が設置される。その後、国際共同研究への発展の可能性を探る。

#### 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 (症例としては 2017 年 6 月受診者まで)。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) 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。

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、2016 年 11 月時点で、164 例がランダム化ポイントに到達したため、登録を終了した。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 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。2019 年 11 月の試験終了 (Last Patient Out) に向け、今後も適正に試験実施を行う予定である。

(3) ① ARAMIS 試験は、米国 VCRC の Peter Merkel と Christian Pagnoux が試験代表者である。試験全体での目標症例数は 90 例で、被験者は 6 か月間の Step 1 期間において、コルヒチン、ジアフェニルスルホン、アザチオプリン投与の 3 群にランダム化される。Step1 でのエンドポイントは 6 か月時点での治療反応性である。その後続く Step2 期間 (6 か月目~12 か月目) では、Step1 の無効例について、残りの 2 つの試験薬のうちの 1 つの投与について、再びランダム化される。Step2 でのエンドポイントは 12 か月時点での治療反応性である。現在、日本では、聖マリアンナ医科大学皮膚科学講座 (川上民裕) が同大学での IRB 申請を行い、受審中である。

② V-PREG は、患者さんが自らウェブサイトに入力することにより本試験への参加となるが、英語であるため日本の患者さんにとってはハードルが高い。V-PREG では多言語化を進めることとしており、国際班において協力することとした。質問事項の日本語化までは既に完了している (帝京大学鈴木和男先生による)。

③ 肺限局型 MPA-WG [仮称] 平成 29 年度第 1 回会議を開催し、呼吸器専門医 (びまん性肺疾患に関する調査研究班) と国際協力分科会を中心とする血管炎グループメンバー (難治性血管炎に関する調査研究班) が集まり、WG の設置の有無、WG の目的と今後の活動、に関して討議がなされた。現在は、肺限局型血管炎 (あるいは肺限局型 MPA or AAV) の存在、血管炎としての ANCA 陽性間質性肺炎 (あるいは、ANCA 関連肺疾患) の存在について、呼吸器専門医にも認証はされていない。AAV の中に間質性肺炎という病態 (単臓器血管炎としても) があることは、わが国から発信されてきたものであり、今後世界にもっと発信していくことが必要だとの認識が共有された。今後は、

2017年第1回班会議で本ワーキングの立ち上げることについて承認を得たのち、11月に開催される VCRC-EUVAS 共催の Vasculitis Investigators Meeting で日本から新規の計画案として提案できるように、検討を進める予定である。

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) 本試験結果はリツキシマブの寛解維持療法における有効性を検証する試験であり、臨床的意義は大きい。副次評価項目で QOL 評価も行っており、試験終了後には種々の解析結果が期待される。わが国からも多施設がこの国際共同臨床試験へ参画し、症例登録がなされたことは意義深いと考えられる。試験終了までの適正な試験遂行と、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る。

(3) ① 聖マリアンナ医科大学の IRB 受審が認可された際は、同皮膚科学講座にて、研究が開始される予定である。新たな国際臨床試験への参加し、今後の皮膚血管炎の治療指針策定に関与していくことが期待される。② 本研究への参加を進めるためには、今後はウェブサイトの構築や自由入力部分の扱い、日本における倫理申請などについて協働していく必要がある。③ AAV としての間質性肺炎の存在（単臓器血管炎としての肺限局型 AAV）を世界に向けてあらためて発信し、さらに国際共同臨床試験としての枠組みが形成されていくことが期待される。

## 難治性血管炎に関する調査研究班

### Ⅲ. 大型血管炎臨床分科会報告

大型血管炎臨床分科会分科会長：中岡 良和（国立循環器病研究センター血管生理学部部長）

- 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）  
石井 智徳（東北大学病院臨床研究推進センター臨床研究実施部門 特任教授）  
磯部 光章（榊原記念病院 院長／東京医科歯科大学大学院循環制御内科学 特任教授）  
内田 治仁（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 CKD・CVD 地域連携包括医療学講座 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）  
新納 宏昭（九州大学大学院医学研究院医学教育学 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 部長）  
種本 和雄（川崎医科大学心臓血管外科 教授）  
長谷川 均（愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学 准教授）  
前嶋 康浩（東京医科歯科大学医学部附属病院循環器内科学 講師）  
吉藤 元（京都大学大学院医学系研究科内科学講座臨床免疫学 助教）
- 研究協力者 伊藤 秀一（兼務）（横浜市立大学発生成育小児医療学 教授）  
小西 正則（東京医科歯科大学医学部附属病院循環器内科学 助教）  
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）  
重松 邦弘（国際医療福祉大学三田病院血管外科 教授）  
中野 直子（兼務）（愛媛大学医学部小児科学 助教）  
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）  
宮前多佳子（兼務）（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）  
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（GCA）などの大型血管炎は希少疾患であり、診断や治療法は未だ十分に確立されているとは言えない。一般診療医が正確にこれらの疾患の鑑別診断をして安全性・有効性の高い治療を選択できる様にするためには、最新の情報に基づく診療ガイドライン（CPG）が必要である。2015～2016 年度合同研究班

で CPG を 9 年ぶりの改訂を進めているが、その CPG が臨床現場で有効に利用されているかモニタリングと監査をすることが今後は必要となる。本研究では改訂された CPG のモニタリング及び監査を行い CPG の評価を行うとともに、平成 27 年度より実施中の疫学調査（大型血管炎の後向き、前向き登録研究）を継続して遂行して、我が国の大型血管炎に対する診療・治療の実態を明らかにすることを目的とする。

- B. 方 法： CPG については日本循環器学会と血管炎班会議の合同研究班で 2015 年から進めている改訂版が発行される予定で、この CPG のモニタリングと監査を進めるとともに、CPG の啓発・普及を進める。並行して、大型血管炎の診断基準と重症度分類の見直しを進めて、関連学会の承認を得ることを目指す。また、大型血管炎での薬事承認が見込まれるトシリズマブの治療での位置づけを明確化するための前向きコホート研究等の立案・実施を検討する。また、小児血管炎レジストリの立案・実施を大型血管炎で検討する。

疫学調査では前向き研究と後向き研究をこれまで同様に進める。東京医科歯科大学を中心施設として症例の解析は前向き研究を岡山大学、後向き研究を東京都健康長寿医療センターと国立循環器病研究センター（大阪大学）を中心に進める。前向き登録は 100 例の登録を目標として登録後 3 年間調査を行い、その間に血清・血漿サンプルの収集も進める。後向き研究は平成 19 年から 7 年間にステロイド療法が開始されたか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して、TAK200 例、GCA200 例の登録を目標とする。

- C. 結 果：合同研究班ガイドライン（CPG）改訂版は本年発行の予定で、CPG の評価をモニタリング、監査により進める。疫学調査では前向き、後向き研究ともに 30 施設から参加表明を頂いている。前向き研究では合計 18 施設から 68 例（TAK25 例、GCA43 例）が現時点まで登録されて、後向き研究では合計 283 例（TAK143 例、GCA140 例）が登録されて、現在データ回収を進めている。また、後向き研究で得られたデータ解析をもとに 2017 年 3 月の国際血管炎・ANCA 学会で以下の報告をした。TAK89 例と GCA92 例のデータ解析からは GCA の血管病変は TAK より重症度が低い傾向で、全罹患血管数も少ない傾向であることが明らかとなった。また、高安動脈炎患者 71 名の解析からは複数の血管病変を有する TAK 患者が多く存在して、免疫抑制剤を必要とする治療抵抗性患者が半数以上を占めることが明らかとなった。

- D. 考 察：発行予定の改訂 CPG はこれまでのエビデンス蓄積が十分でなかったため、Minds-GRADE によるシステマティック・レビューで作製することは出来なかった。最近、大型血管炎での治療に関する RCT（無作為化比較対象試験）が報告されており、今後 Minds-GRADE による改訂・改良も必要と考えられる。CPG の改訂のためにも CPG のモニタリングと監査は必要である。また、我が国では患者数は TAK が GCA より多いとされているが、前向き研究、後向き研究共に GCA の患者数は TAK と遜色ない数が現在まで登録されており、大型血管炎の実態が本研究を進めると明らかになると期待され

る。後向き研究での現在までの解析結果から、TAK と GCA の2疾患は異なる病態の疾患である可能性が強く示唆されるが、更に症例数を重ねて解析することが必要である。

- E. 結 論：我が国の大型血管炎に対する診療・治療の実態を疫学調査や CPG のモニタリング・監査等により明らかにすることは重要である。

## 難治性血管炎に関する調査研究班

### V. 臨床病理分科会活動計画

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/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	（東邦大学医学部病院病理学講座/教授）
	宮崎 龍彦	（岐阜大学医学部附属病院病理部/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）
	倉田 美恵	（愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学/講師）
	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/大教授）
学院	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）
	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）

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. 血管炎病理診断コンサルテーションシステムの運用
2. 血管炎病理学的所見における未解明問題への取り組み
3. 厚労省診断基準の改訂について、中・小型および大型血管炎臨床分科会に協力
4. 市民公開講座について横断協力分科会に協力

C. 研究結果：

1. 平成 28 年 2 月 1 日～平成 29 年 1 月 31 日の 1 年間に、班員施設に限定して 10 症例を試行。システムの運用に問題がないことを確認し、平成 29 年 2 月 1 日より研究班ホームページに一般公開。現在までに 5 症例の依頼があり、コンサルテーションを実施。
2. 血管炎病理診断コンサルテーションの試行経験も踏まえ、以下の 3 つの血管炎病理学的所見における未解明問題に取り組むこととした。
  - 1) GCA の大型血管病変
  - 2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴
  - 3) PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違

D. 考察：

1. 広報活動の継続
2. 具体的な研究方法について → 本日の分科会で検討

E. 結論：計画は妥当に立案され、研究は順調に開始されている。

## 難治性血管炎に関する調査研究班

### VI. 横断協力分科会

ガイドラインの評価・検討と普及ならびに患者療養生活環境整備や QOL 向上を目指して

横断協力分科会分科会長：高崎 芳成（順天堂大学大学院医学研究科膠原病/リウマチ内科学 特任教授）

研究分担者 駒形 嘉紀（杏林大学医学部/腎臓・リウマチ内科 准教授）  
杉山 斉（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科血液浄化療法人材育成システム開発学教授）  
竹内 勤（慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授）  
土屋 尚之（筑波大学医学医療系分子遺伝疫学 教授）  
長谷川 均（愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学 准教授）  
原渕 保明（旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授）  
坂東 政司（自治医科大学内科学講座呼吸器内科部門 教授）  
藤井 隆夫（和歌山県立医科大学附属病院 リウマチ・膠原病科 教授）

研究協力者 野澤 和久（順天堂大学医学部膠原病内科学講座 准教授）  
小寺 雅也（独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院 JCHO 中京病院 皮膚科部長、  
膠原病リウマチセンター長）

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。

B. 方法：

1) 市民公開講座を開催

200名程度の参加者を想定した市民公開講座を開く。対象者への宣伝は、患者会や保健所を通じて行い、開催時期としては来年（2019年）1から2月を想定している。場所は大阪または東京で、大型、中小型、小児を含んだ包括的なシンポジウムを予定。

2) 関連学会との合同シンポジウム

昨年度、日本リウマチ学会で実施し盛況だったこともあり、来年度も実施する。分科会の諸先生

にお願いして、平成 30 年度の各学会で血管炎班との合同シンポジウムを開催してもらえるように早めのアプローチを行う。

### 3) 本研究班ホームページの充実・活用

血管炎の啓発、情報提供実施：災害対応、一般的な療養のありかたなど、患者向けコンテンツの充実が必要。治療のコンテンツについて、川崎病、小児血管炎に関するコンテンツの追加も行う。

### 4) 診療ガイドラインおよび重症度分類の関連学会での検討

中・小型および大型血管炎臨床分科会の協力のもとで進める。ガイドラインのモニタリングについては前回同様アンケート調査を実施し専門・一般医の意見を集約する。

## 【血管炎関連3班合同班会議】

厚生労働省：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29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29年12月8日（金）

場所：都市センターホテル

開会の辞

9：00－9：05

針谷正祥（東京女子医科大学）

### 厚生労働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. 研究班全体の活動報告

9：20－9：35

研究代表者 針谷正祥（東京女子医科大学）

#### 3. 分科会活動計画

##### I. 中・小型血管炎臨床分科会

9：35－9：50

分科会長 要 伸也（杏林大学）

##### II. 国際協力分科会

9：50－10：05

分科会長 藤元昭一（宮崎大学）

##### III. 大型血管炎臨床分科会

10：05－10：20

分科会長 中岡良和（国立循環器病研究センター）

##### IV. 小児血管炎研究

10：20－10：35

研究分担者 高橋 啓（東邦大学）

##### V. 臨床病理分科会

10：35－10：50

分科会長 石津明洋（北海道大学）

##### VI. 横断協力分科会

10：50－11：05

分科会長 高崎芳成（順天堂大学）

#### 4. 事務局より連絡

11：05－11：10

#### 5. 各分科会会議

11：10－12：10

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 601 会議室 ～ 12：10－13：00

※603 会議室もご使用いただいても問題ございません。

※尚、12:10 から下記会議を開催致します、該当の先生方はお部屋にお集まりください。

MPA・GPA ワーキンググループ会議

604 会議室

小児血管炎グループ会議

608 会議室

血管炎研究戦略会議（研究代表者・各分科会長・事務局）

609 会議室

# AMED 血管炎関連研究班報告

## 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

#### 1) 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

13 : 00–13 : 10

長坂憲治・本間 栄

##### II. AAV コホート研究における有効性

13 : 10–13 : 20

佐田憲映・本間 栄・和田隆志・針谷正祥

##### III. AAV の肺画像解析

13 : 20–13 : 30

本間 栄

##### IV. PEXIVAS 試験

13 : 30–13 : 40

藤元昭一

##### V. RemIRIT 研究

13 : 40–13 : 50

長坂憲治

##### VI. AAV における健康関連 QoL

13 : 50–14 : 00

勝又康弘

##### VII. AAV における医療経済学的検討

14 : 00–14 : 10

田中榮一

##### VIII. ARAMIS 研究

14 : 10–14 : 15

川上民裕

#### 2) 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 : 15–14 : 25

磯部光章

##### II. 血管炎の感受性遺伝子解析 進捗報告

14 : 25–14 : 35

土屋尚之

##### III. 血管炎の分子基盤解析 進捗報告

14 : 35–14 : 45

宮崎龍彦

##### IV. 血管炎の細胞障害機序解析 進捗報告

14 : 45–14 : 55

駒形嘉紀

##### V. 血管炎の自己抗体解析 進捗報告

14 : 55–15 : 05

川上民裕

15 : 05–15 : 15

石津明洋

### 2. 研究班全体の活動報告

15 : 15–15 : 30

研究開発代表者 有村義宏

### 3. 事務局より連絡

15 : 30–15 : 35

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. 研究班全体の活動報告 15 : 45 – 15 : 55  
研究開発代表者 針谷正祥
  
2. 研究開発進捗報告
  - 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 15 : 55 – 16 : 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 16 : 05 – 16 : 15  
長谷川 均
  
  - III. 包括的ゲノム情報に基づくシーズ探索 16 : 15 – 16 : 25  
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 16 : 25 – 16 : 35  
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 16 : 35 – 16 : 45  
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 16 : 45 – 16 : 55  
平橋淳一
  
- 閉会の辞 16 : 55 – 17 : 00  
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 研究班全体の活動計画

研究代表者 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）

- A. 研究目的：難治性血管炎疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン（CPG）等の作成・評価・改訂に資する研究を実施し、難治性血管炎の医療を更に向上させることを目的とする。具体的には、当班および関連する AMED 班でこれまで実施したコホート研究によって明らかとなったわが国の診断・治療のベンチマークと平成 28 年度に CPG を作成した実績を踏まえて、1) CPG の作成・啓発、2) CPG の評価と関連学会承認、3) 重症度分類評価と関連学会承認、4) 厚生労働省診断基準の検討と関連学会承認、5) 国際共同研究の推進、6) 血管炎の啓発を研究期間中に達成する。
- B. 方 法：中・小型血管炎臨床分科会、大型血管炎臨床分科会、臨床病理分科会、国際協力分科会、横断協力分科会を設置し研究を実施した。
- C. 結 果：中・小型血管炎臨床分科会では、診療ガイド作成および重症度基準改訂のために疾患別に 5 つのワーキンググループ（WG）を設置し、WG 長およびメンバーを指名した（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、結節性多発動脈炎、悪性関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群）。関連する各学会に依頼し、一部の WG メンバーを学会の委員として頂いた。WG ごとに会合を持ち、2018 年 6 月を目途に重症度基準改訂案を、2018 年 12 月までに治療ガイドを作成する予定とした。治療ガイド作成のための企画書を作成した。大型血管炎臨床分科会は日本循環器学会・厚生労働省難治性血管炎の合同研究班による「血管炎症候群の診療ガイドライン」作成を進めた。また、高安動脈炎の診断基準改訂について厚生労働省と調整を進めた。臨床病理分科会は病理診断コンサルテーションシステムの運用、標本のバーチャルスライド化、血管炎の診断基準に必要な病理学的所見における未解明問題への取り組みを進めた。国際協力分科会は DCVAS、RITAZAREM を継続的に実施し、VPPRN への参加準備を進めた。また、米国で開催された Vasculitis clinical research investigators' meeting で、MPO-ANCA 陽性間質性肺炎に関する提案を行い、国際共同研究体制を構築準備中である。横断協力分科会は各関連学会の年次総会内における難治性血管炎に関す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要請を行い、複数の学会で開催されることになった。また、2018 年 1 月に大阪で市民公開講座を開催する準備を進めている。研究代表者は難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班との共同研究として、高安動脈炎および巨細胞性動脈炎の全国調査疫学調査を実施する準備を進めている。また、厚生労働省から結節性多発動脈炎、多発血管炎性肉芽腫症、大動脈炎症候群、ビュルガー病、悪性関節リウマチの臨床調査個人票のデータ使用を受け取り、各分科会でのこれらの疾患の現状の解析準備を進めている。平成 30、31 年度はこれらの研究を継続し本研究全体の目的を達成する。
- D. 結 論：班全体の研究目的の達成に向けて各分科会が連携・協力して、組織的に取り組んだ結果、上記の成果を得られた。今後 2 年間でこれらをさらに発展させ、難治性血

管炎の医療を更に向上させる。

## I. 中・小型血管炎分科会

分担研究者：

天野 宏一	埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 教授
伊藤 聡	新潟県立リウマチセンターリウマチ科 副院長
勝又 康弘	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 講師
駒形 嘉紀 (兼務)	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
高橋 啓 (兼務)	東邦大学医学部病院病理学講座 教授
田村 直人 (兼務)	順天堂大学医学部膠原病内科 教授
土橋 浩章	香川大学医学部附属病院膠原病・リウマチ内科 准教授
長坂 憲治	東京医科歯科大学大学院膠原病・リウマチ内科 非常勤講師 青梅市立総合病院リウマチ膠原病科 部長
中山 健夫	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授
南木 敏宏	東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 教授
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
本間 栄	東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 教授
和田 隆志	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科腎臓内科学 教授

研究協力者：

渥美 達也	北海道大学大学院医学研究院 免疫・代謝内科学教室 教授
鮎沢 衛	日本大学小児科 准教授
池谷 紀子	杏林大学第一内科 (腎臓・リウマチ膠原病内科) 助教
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
伊藤 秀一	横浜市立大学発生成育小児医療学教室 教授
井上 永介	聖マリアンナ医科大学医学教育文化部門 (医学情報学) 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
奥 健志	北海道大学大学病院 内科II 助教
加藤 将	北海道大学病院内科II 助教
金子 修三	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 講師
唐澤 一徳	東京女子医科大学第四内科 (腎臓内科) 助教
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・膠原病内科学教授
川嶋 聡子	杏林大学医学部第一内科 (腎臓・リウマチ膠原病内科) 任期制助教
神田 祥一郎	東京大学小児科 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 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
小寺 雅也	独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院 JCHO (ジェイコー) 中京病院 皮膚科部長 膠原病リウマチセンター長
小林 徹	国立成育医療研究センター臨床研究開発センター 室長
小林 正樹	東京女子医科大学病院 神経内科 助教
小川 法良	浜松医科大学第三内科 講師
小松田 敦	秋田大学医学部血液・腎臓・リウマチ内科 准教授
鈴木 啓之	和歌山県立医科大学小児科 教授
鈴木 美紀	東京女子医科大学病院 神経内科 准講師
田中 良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座 教授
関谷 潔史	国立病院機構相模原病院 アレルギー科 医長
中野 直子	愛媛大学医学部小児科学 助教
中屋 来哉	岩手県立中央病院腎センター腎臓リウマチ科 副腎センター長
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
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
萩野 昇	帝京大学ちば総合医療センター 第三内科学講座 (血液・リウマチ) 講師
服部 元史	東京女子医科大学医学部腎臓小児科 教授
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 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 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
堀場 恵	東京女子医科大学病院 神経内科 非常勤講師
本間 則行	新潟県立新発田病院内科 副院長
三浦 健一郎	東京女子医科大学医学部腎臓小児科 講師
宮前 多佳子	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
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
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
渥美 達也	北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野 教授
池谷 紀子	杏林大学第一内科 (腎臓・リウマチ膠原病内科) 助教

- 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) に属する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のほか、結節性多発動脈炎 (PAN)、IgA 血管炎、抗糸球体基底膜抗体病 (抗 GBM 病)、クリオグロブリン血症性血管炎、低補体血症性蕁麻疹様血管炎 (抗 C1q 血管炎) が含まれる。また、関節リウマチや他の膠原病に合併する血管炎も、しばしば中・小

型血管を障害する。このうち、AAVの各疾患、PAN、IgA血管炎、抗GBM病の一部（腎炎）、悪性関節リウマチ(MRA)が指定難病に認定されている。今年度より、小児血管炎が難治性血管炎班の調査対象疾患に加わり、当分科会では川崎病と、小児に見られるAAVとPANも取扱うこととなった（小児の高安動脈炎は大型血管炎斑）。本研究の目的は、これらの対象疾患について、厚労省診断基準、重症度分類、診療ガイドライン（clinical practice guideline, CPG）等の作成・モニタリングと評価・改訂・普及に資する研究を主体的に実施し、関連学会等の承認を得ることである。移行プログラム・紹介基準の作成に関する検討も行う。

B. 方 法：

- 1) AAV診療ガイドラインの評価：GRADE法に準拠したANCA関連血管炎診療ガイドライン2017が上梓された。今後は、横断協分科会と協力し、本ガイドラインの普及と関連学会での承認、このガイドラインの評価と効果検証に向けての作業を開始し、その結果を、啓発方法の改善や将来の改訂につなげる。
- 2) AAV以外のガイドライン・診療指針の作成：当分科会が担当する指定難病であるEGPA, PAN, MRA, 原発性抗リン脂質抗体症候群（APS）について難治性血管炎に関する調査研究班でCPGを作成することとなった。川崎病については、既存の「診断の手引き」の改訂作業を日本川崎病学会と共同で進める。
- 3) 指定難病の重症度分類、診断基準の見直し：まず分科会内で作業部会（WG）を立ち上げ、班員および関連学会から意見を収集し、指定難病データベース（臨床個人調査票）等を分析して、問題点を整理する。関連学会と協力し改訂案を作成し、関連学会の承認を得て最終案とする。
- 4) 小児例について：患者数を含めた実態の調査、小児から成人例への移行プログラム・紹介基準の作成などを検討する。
- 5) その他：リサーチクエスションの取り纏め、AAVの新コホートについてはAMED班に協力する形で進める。

C. 結 果：上記方法2）、3）についての進捗状況は以下の通りである。1）、4）についても今後検討を進める予定である。

●4疾患の診療指針の作成：

企画にあたって、統括委員会（仮名）（針谷、要、天野、田村、高橋、長坂）が立ち上げられ、EGPA, PAN, MRA, APSの4疾患についてそれぞれが責任者となり4疾患の診療指針を作成することになった（APSについては渥美達也・北海道大学教授にお願いする）。メンバーを以下のように決定し、EGPAとPANについては小児科からも加わっていた）。

	EGPA	PAN	MRA	APS
責任者	天野 リウ	要 腎	田村 リウ	渥美 リウ
メンバー	佐田 腎リ	小寺 皮膚	土橋 リウ	加藤 リウ
	関谷 呼吸	中野(小児)	林 リウ	難波 リウ
	駒形 リウ	伊藤聡 リ	川上 皮膚	勝又 リウ
	堀場 神経	南木 リウ	坂東 呼吸 *	村川 リウ
	神田(祥)小児	萩野 リウ	小林 神経	奥 リウ
		池谷 リウ 鈴木美 (神経)		

作成にあたっては、各 WG ごとに進めるが、最初に共通の企画書を作成し、原則として以下にあげる基準に基づいて作成してゆく。最初に、治療のアルゴリズム、重症臨床課題、およびアウトカムを決定した (PAN, EGPA, MRA は共通の項目、APS は独自の項目)。今後は、各疾患ごとに CQ を選定し、班員の承認を得たうえで、文献検索/システムティックレビューへ進む予定である。タイムラインとしては、来年度中の完成を目指す。

- ① 今回対象とする疾患はいずれも治療エビデンスが少なく、GRADE あるいは Minds2014 に準拠することは困難である。従って、これらの手法を利用して作成した診療ガイドラインとは名称を区別し、「治療の手引き(仮題)」とする。
- ② 取り扱う領域が多疾患にわたること、診断基準が複数存在すること、これらの疾患の疫学、疾患概念、診断法を含む解説は「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン 2017」の Part2 および血管炎症候群の診療ガイドライン (日本循環器学会) に記載されていることから、治療に絞った内容とする。
- ③ 「重要臨床課題の提示→CQ→システムティックレビュー→益と害のバランスを勘案して推奨を作成」の流れは踏襲する。
- ④ GRADE および Minds2014 のような作成法に可能な限り準拠し、それが難しい場合は、その理由と、本作業で採用した方法を明記し、透明性を確保する。
- ⑤ 人的資源が限られており、前タームのように、企画・システムティックレビュー・診療ガイドラインパネル (推奨作成グループ) の独立は難しい。このため、役割を兼務する。
- ⑥ 関連学会に作成メンバーを承認いただき、作成当初から協力体制を構築する。

●指定難病の重症度分類、診断基準の見直し：

見直し作業の手がかりにするため、まず班員に対して重症度分類に関するアンケート調査を行い、多数の意見を頂戴した。

D. 考 察：新体制となり、本分科会においても、研究班全体の特長であるオールジャパン体制、研究継続性が図られている。CPGのモニタリング・評価と改訂、診断基準・重症度分類の見直しに向けた検討を行う体制が整い、今後は研究期間中に、具体的な工程表に基づいた着実な実施が求められる。AAV以外のCPG作成にあたっては、Mindsによる「希少疾患など、エビデンスが少ない領域でのガイドラインの作成」を参考に、新たなWGを組織して進める必要がある。診断基準・重症度分類の改訂には、意見の集約と既存のデータベースに基づいた科学的な検証が必要である。

- ⑦ 結 論：研究成果を通じて、CPGの普及・評価・適正化、血管炎および上記CPGに関する国民・自治体・患者会等への情報提供、血管炎CPGおよび重症度分類の関連学会での検討と承認が実現し、とくに指定難病4疾患（EGPA, PAN, MRA, APS）の治療の手引きを作成することによりこれらの希少疾患の診療水準の向上が期待できる
- ⑧ GRADEおよびMinds2014のような作成法に可能な限り準拠し、それが難しい場合は、その理由と、本作業で採用した方法を明記し、透明性を確保する。
- ⑨ 人的資源が限られており、前タームのように、企画・システマティックレビュー・診療ガイドラインパネル（推奨作成グループ）の独立は難しい。このため、役割を兼務する。
- ⑩ 関連学会に作成メンバーを承認いただき、作成当初から協力体制を構築する。

●指定難病の重症度分類、診断基準の見直し：

見直し作業の手がかりにするため、まず班員に対して重症度分類に関するアンケート調査を行い、多数の意見を頂戴した。

E. 考 察：新体制となり、本分科会においても、研究班全体の特長であるオールジャパン体制、研究継続性が図られている。CPGのモニタリング・評価と改訂、診断基準・重症度分類の見直しに向けた検討を行う体制が整い、今後は研究期間中に、具体的な工程表に基づいた着実な実施が求められる。AAV以外のCPG作成にあたっては、Mindsによる「希少疾患など、エビデンスが少ない領域でのガイドラインの作成」を参考に、新たなWGを組織して進める必要がある。診断基準・重症度分類の改訂には、意見の集約と既存のデータベースに基づいた科学的な検証が必要である。

結 論：研究成果を通じて、CPGの普及・評価・適正化、血管炎および上記CPGに関する国民・自治体・患者会等への情報提供、血管炎CPGおよび重症度分類の関連学会での検討と承認が実現し、とくに指定難病4疾患（EGPA, PAN, MRA, APS）の治療の手引きを作成することによりこれらの希少疾患の診療水準の向上が期待できる。

## II. 国際協力分科会

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

研究分担者：

猪原 登志子 京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター早期臨床試験部 助教  
内田 俊也 帝京大学医学部内科 教授  
田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科 教授  
古田 俊介 千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科 特任講師

研究協力者：

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  
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  
川上 民裕 聖マリアンナ医科大学皮膚科 准教授  
岸部 幹 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師  
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 教授  
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  
佐藤 祐二 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授  
塚本 達雄 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  
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  
坂東 政司 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 教授  
本間 栄 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 教授  
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

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) 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)：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) と本研究班との共同事業としての介入を伴うランダム化比較臨床試験であり 2013 年より試験開始、現在実施中である。倫理的妥当性は各参加医療機関の倫理委員会に諮っている。試験終了まで適正な試験実施を図る。

(3) 欧米の血管炎研究グループと協力した新たな国際共同試験

① VPPRN (Vasculitis Patient-Powered Research Network)：VPPRN は Vasculitis Clinical Research Consortium と the Vasculitis Foundation の支援の下に運営されている血管炎を対象とした患者自発報告型のレジストリーである。その一つのプロジェクトとして妊娠レジストリーの V-PREG への参加を検討する。

② 肺限局型血管炎ワーキンググループ (PLV-WG)：WG の設置の有無、WG の目的と今後の活動に関して討議の上、難治性血管炎に関する調査研究班の承認を得て、WG が設置される。その後、国際共同研究への発展の可能性を探る。

(4) 米国リウマチ学会の前日に開催される Vasculitis clinical research investigator meeting に参加し、研究の進展に関する討議や新たな研究提案を行なう。

- 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 月で終了予定である(症例としては 2017 年 6 月受診者まで)。2017 年 10 月の時点では、世界 135 施設から、6831 症例の登録に至っている。日本からは 18 施設、186 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) 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。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、2016 年 11 月時点で、28 施設からの 164 例がランダム化ポイントに到達したため、登録を終了した。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 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。2019 年 11 月の試験終了 (Last Patient Out) に向け、今後も適正に試験実施を行う予定である。

(3) 欧米の血管炎研究グループと協力した新たな国際共同試験

① V-PREG は、患者さんが自らウェブサイトに入力することにより本試験への参加となるが、英語であるため日本の患者さんにとってはハードルが高い。V-PREG では多言語化を進めることとしており、国際班において協力することとした。プロトコル、同意書、質問事項等の日本語化の一部は既に完了している。本年 11 月 4 日、サンジェゴで、主任研究者 (Megan Clowse) 事務当局者 (Kalen Young) と日本代表者 (河野、猪原、澤田、鈴木) 間で、本プロジェクトの今後の進め方等について打合せ会議が行われた。

② PLV-WG [仮称] 平成 29 年 5 月 10 日に第 1 回会議を開催し、呼吸器専門医 (びまん性肺疾患に関する調査研究班) と国際協力分科会を中心とする血管炎グループメンバー (難治性血管炎に関する調査研究班) が集まり、WG の設置の有無、WG の目的と今後の活動、に関して討議がなされ、第 1 回本班会議でその立ち上げが承認された。7 月 28 日に第 2 回会議を開催し、国内でびまん性肺疾患に関する調査研究班とも協力のうえ、AAV に合併した間質性肺炎 および PLV についての疫学調査、国際共同研究を行い、さらには治療についても (例えば、抗繊維化薬の有用性) 検討していくことを目標と定めた。11 月 4 日に開催された VCR Investigators Meeting において、「A new disease concept of MPO-ANCA positive pulmonary fibrosis: pulmonary-limited vasculitis or not ?」として日本から提案がなされた (東邦大学 澤田先生、本間先生、自治医科大学 坂東先生)。同会議では、米国グループ (Ulrich Speck) から「Pulmonary Fibrosis in MPO-ANCA/MPA」に関する発表があり、国際的に、International Multidisciplinary AAV-ILD Study Group (IMAIIS) を結成し、研究を進めることが提唱された。

(4) Vasculitis clinical research investigator meeting は 2017 年 11 月 4 日にサンジェゴで開催され、日本からも 12 人の先生方が出席された (内容と報告書; 下記資料)。

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。本年 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) 本試験結果はリツキシマブの寛解維持療法における有効性を検証する試験であり、臨床的意義は大きい。副次評価項目で QOL 評価も行っており、試験終了後には種々の解析結果が期待される。わが国からも多施設がこの国際共同臨床試験へ参画し、症例登録がなされたことは意義深いと考えられる。試験終了までの適正な試験遂行と、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る。

(3) ① 本研究への参加を進めるためには、今後はウェブサイトの構築や自由入力部分の扱い、日本における倫理申請などについて協働していく必要がある。② 日本から最初に発信された PLV の概念をもとに、国際共同臨床試験 (PLV+AMAIIS コンソーシアム) としての枠組みが形成され、研究が進む方向性が示された。

.....

### Vasculitis Clinical Research Investigator Meeting

Saturday November 4, 2017, Horton Grand Hotel, San Diego, CA, USA

SPONSORED BY THE VASCULITIS CLINICAL RESEARCH CONSORTIUM

CHAIR: PETER A. MERKEL, MD, MPH

- 案内 : Upcoming Vasculitis Research Meetings
  - 2019 Apr 7-10 Philadelphia, 19<sup>th</sup> International Vasculitis & ANCA workshop
- DCVAS
  - データ回収中、固定予定      • 2018年11月LVV基準発表予定。
- VPREG
  - 妊娠した血管炎患自身がオンライン登録するレジストリ。登録後の追跡が課題
  - EGPA & GPA/MPA & 大型血管炎の Clinical Trial
  - RITAZAREM: 4ヶ月の Preliminary データ発表。長期データ 2020年。
- Outcome Measure
  - ACR/EULAR Response Criteria for AAV を作成予定。
- OMERACT Vasculitis Study Group
  - PROMIS for vasculitis: AAV-PRO Patient Reported Outcome
- その他の血管炎の Clinical Trial
  - ARAMIS (VCRC) isolated 皮膚血管炎。AZA vs Dapson vs. Colchicine  
Dr. Pagnou および日本からの発表 (猪原先生 : 川上先生の代理)
- AAV の肺病変
  - IMAIS : ANCA 関連血管炎-間質性肺疾患国際研究グループ, Dr. Specks
  - Pulmonary-Limited vasculitis (PLV): 東邦大学澤田先生の発表
  - PIRFENIVAS : ANCA 関連肺線維症に対する Pirefenidone.



•

### Ⅲ. 大型血管炎臨床分科会報告

分科会長：中岡 良和 国立循環器病研究センター血管生理学部 部長

#### 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  
石井 智徳 東北大学病院 臨床研究推進センター 臨床研究実施部門 特任教授  
磯部 光章 榊原記念病院 院長／東京医科歯科大学 循環制御内科学 特命教授  
内田 治仁 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 CKD・CVD 地域連携包括医療学講座  
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  
新納 宏昭 九州大学大学院医学研究院医学教育学 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 部長  
種本 和雄 川崎医科大学心臓血管外科 教授  
長谷川 均 愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学 准教授  
前嶋 康浩 東京医科歯科大学医学部附属病院循環器内科学 講師  
吉藤 元 京都大学大学院医学系研究科内科学講座臨床免疫学 助教

#### 研究協力者

伊藤 秀一（兼務）横浜市立大学発生成育小児医療学 教授  
小西 正則 東京医科歯科大学大学院 循環制御内科学 助教  
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  
重松 邦広 国際医療福祉大学三田病院血管外科 教授  
中西 直子（兼務）愛媛大学医学部小児科学 助教  
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  
宮前多佳子（兼務）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  
森 啓悦 国立循環器病研究センター研究所 血管生理学部 流動研究員  
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（GCA）などの大型血管炎は希少疾患であり、診断や治療法は未だ十分に確立されているとは言えない。一般診療医が正確にこれらの疾患の鑑別診断をして安全性・有効性の高い治療を選択できる様にするためには、最新の情報に基づく診療ガイドライン（CPG）が必要である。2015～2016年度合同研究班でCPGを9年ぶりの改訂を進めているが、そのCPGが臨床現場で有効に利用されているかモニタリングと監査をすることが今後必要となる。本研究では、まずCPGの改訂を進めるとともに平成27年度より実施中の疫学調査（大型血管炎の後向き、前向き登

録研究)を継続して遂行して、我が国の大型血管炎に対する診療・治療の実態を明らかにすることを目的とする。

- 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 81 症例、後ろ向き 252 症例が登録されている。前向き研究では GCA は 52 例（内 2 例死亡）、TAK は 29 例（内 1 例脱落）、後ろ向き研究では GCA は 144 例、TAK は 154 例である。後ろ向き研究では、2007 年 4 月 1 日から 2014 年 3 月 31 日に主治医の判断により TAK あるいは GCA と診断されて、新たにステロイド療法が開始された患者、およびに再発例に対して PSLO. 5mg/kg 以上を開始した患者あるいは生物学的製剤の投与が新たに開始された患者を対象とし、臨床症状、画像所見、治療内容、合併症、転帰に関する解析を行った。診療ガイドライン改訂においては、2017 年 2 月 6 日の東京での編集会議で、大型血管炎と中小型血管炎の原稿を統合した。4～6 月にテキスト量を 3 分の 1 にしたダイジェスト版を作成、7～8 月にその内容を修正、9 月に字体・様式・略語を統一した。9～10 月に外部評価者によるチェックを依頼した。
- C. 結果：後ろ向き研究では、144 名の GCA と 154 名の TAK が登録された。GCA144 名中、75 名が画像所見で大動脈病変を認め、大動脈病変合併 GCA の約半数が頭蓋動脈の病変あるいは筋骨格症状を認めた。大動脈病変の画像所見は大動脈壁の炎症所見が主体で、動脈狭窄や動脈瘤の頻度は少なかった。大動脈病変のある GCA は大動脈病変のない GCA と比較して、免疫抑制薬が多く使用され、初回再発率に差がないが、低用量のコルチコステロイドでの寛解を達成しにくいことが示された。診療ガイドライン改訂においては、外部評価者の指摘を踏まえて内容を修正し、10 月に班としての素稿が完成した。
- D. 考察：後ろ向き研究では、本邦の GCA では大動脈病変の頻度が多く、大動脈病変が治療成績と関連す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、診断基準はコホートによる検証が不十分であり、2006-2007 年度版の骨子を変えず医学の進歩を踏まえて検査法などの改訂にとどまった。GCA に対する tocilizumab (TCZ) は有効性を示した 2 つの RCT が存在し治療推奨レベル A に相当したが、TAK に対する TCZ は 1 つの RCT のみで初期エンドポイントを満たさなかったことからレベル B とせざるをえず、治療フローチャートにおける各薬剤の位置づけは、MTX 等の免疫抑制薬と同列として記載した。TCZ の薬事承認後に TAK, GCA に投与された症例のエビデンスを集積して、ガイドラインを改良する必要があると考えられた。
- 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。後ろ向き研究では、本邦の GCA の臨床像の実態とコルチコステロイドの使用状況が明らかになった。今後 GCA コホートで有害事象や後遺症の評価を行い、TAK についても本邦における治療の実態を明らかにし、昨年度中間報告を行った TAK と GCA の臨床像の比較についても行い、TAK と GCA の診療ガイドライン改訂に有用なエビデンスの作成と重症度分類の見直しを検討していく。診療ガイドライン改訂についても、完成を目指して作業を継続する。また、2017 年 8 月に高安動脈炎と巨細胞性動脈炎に対して薬

承認された TCZ による治療に関するステートメントを分科会で今後作製して、関連学会からの承認を得た上で普及をはかり、大型血管炎に対する安全な TCZ 治療のサポートを進める予定である。

#### IV. 小児血管炎研究体制活動報告

分科会長：高橋 啓 東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 教授

##### 研究協力者

宮前 多佳子	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
中野 直子	愛媛大学医学部小児科学	助教
伊藤 秀一	横浜市立大学発生成育小児医療学教室	教授
神田 祥一郎	東京大学医学部小児科	助教
三浦 健一郎	東京女子医科大学腎臓小児科	講師
服部 元史	東京女子医科大学腎臓小児科	教授
小林 徹	国立成育医療研究センター臨床研究開発センター	室長
鮎沢 衛	日本大学医学部小児科	准教授
鈴木 啓之	和歌山県立医科大学小児科	教授

- A. 研究目的：小児血管炎は稀少であるが故にその実態について十分な理解が得られていない。小児科領域における難治性血管炎研究を横断的に推し進め成人例と比較検討することにより小児難治性血管炎の特徴を明らかにすること、小児血管炎に対する理解の普及・啓発をはかること、診断・診療ガイドラインに反映させることを目的とする。
- B. 方法：
1. 小児科医からなる小児高安動脈炎、結節性多発動脈炎、川崎病、ANCA 関連血管炎に関する研究を、大型血管炎臨床分科会および中・小型血管炎臨床分科会の中で実施する。
  2. 成人における各種疾患との比較において、小児の難治性血管炎疾患の特徴を明らかにする。
  3. 血管炎症候群治療の手引き（EGPA, PAN）作成に小児血管炎体制として参画する。
  4. 横断協力分科会の御協力のもと、本班ホームページから各種小児血管炎研究体制に関する情報を入手しやすくする。
  5. 市民公開講座について横断協力分科会に協力する。
- C. 結果：
1. 高安動脈炎：1) 「高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究」を用いた小児期発症高安動脈炎における病態・予後を成人期発症例と比較検討するにあたり、対象症例の抽出を行った。2) 高安病妊娠事例についての実態調査（妊娠に向けた内科的・外科的対応の実際、妊娠経過中の疾患活動性、胎児・新生児を含む周産期状況）を計画した。
  2. 小児結節性多発動脈炎(PAN)：小児 PAN 症例における DADA2(Adenosine deaminase 2 欠損症)を調査するための ADA2 遺伝子検査、酵素活性測定体制作りを行った。
  3. 小児 ANCA 関連血管炎：小児本疾患におけるアフェレシス療法のエビデンスに関する文献的レビューを行い小児 ANCA 関連血管炎の特徴を検索した。

4. 川崎病：1) 診断基準の改訂作業を進めた。2) 川崎病患者・親の会による市民公開講座を共催した。
5. 血管炎症候群治療の手引き作成にあたり EGPA および PAN のワーキンググループに参加した。

D. 考察：

1. 各血管炎疾患研究担当者は、上記計画をさらに推し進める。
2. ホームページを利用した広報活動を展開する。
3. 小児血管炎に関する公開講座、シンポジウムを開催し、小児血管炎のより一層の普及・啓発を目指す。

結論：各疾患について臨床分科会の中で提案・計画がなされ、今後順次実施していく予定である。

## V. 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室 教授  
高橋 啓 東邦大学医学部病院病理学講座 教授  
宮崎 龍彦 岐阜大学医学部附属病院病理部 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講座 教授  
岩月 啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野 教授  
小川 弥生 NPO 法人北海道腎病理センター 副理事長  
鬼丸 満穂 九州大学大学院医学研究院病理病態学講座 助教  
倉田 美恵 愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学 講師  
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院免疫・代謝内科学分野 第二内科 助教  
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

- 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. 血管炎病理診断コンサルテーションシステムの運用
  2. 血管炎病理学的所見における未解明問題への取り組み
  3. 厚労省診断基準の改訂について、中・小型および大型血管炎臨床分科会に協力
  4. 市民公開講座について横断協力分科会に協力
- C. 研究結果：
1. 平成 29 年 2 月 1 日より研究班ホームページに一般公開し、システムの運用を開始した。現在までに 8 症例の依頼があり、コンサルテーションを実施。
  2. 血管炎病理診断コンサルテーションでの実績も踏まえ、以下の 3 つの血管炎病理学的所見における未解明問題に取り組むこととした。
    - 1) GCA の大型血管病変  
該当症例の検索方針を討議の上、担当者個々に症例の検索・収集に努めることを確認した。
    - 2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴

旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科と連携。倫理審査申請中。

3) PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違

D. 考察：

1. 広報活動の継続。コンサルテーションの精度を高めるため、標本のバーチャルスライド化を進める。
2. 研究の進捗と今後の方向性について → 班会議当日の分科会で討議

結論：計画は妥当に立案され、研究は順調に実施されている。

## VI. 横断協力分科会

題目：ガイドラインの評価・検討と普及ならびに患者療養生活環境整備や QOL 向上を目指して

分科会長：高崎 芳成 順天堂大学大学院医学研究科膠原病/リウマチ内科学 特任教授

### 研究分担者

駒形 嘉紀	杏林大学医学部第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科 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 教授
土屋 尚之	筑波大学医学医療系分子遺伝疫学 教授
長谷川 均 (兼務)	愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学 准教授
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
坂東 政司	自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 教授
藤井 隆夫	和歌山県立医科大学附属病院 リウマチ・膠原病科 教授

### 研究協力者

野澤 和久	順天堂大学医学部膠原病内科学講座 准教授
小寺 雅也	独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院 JCHO (ジェイコー) 中京病院 皮膚科部長 膠原病リウマチセンター長

### 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とその普及・啓蒙を目的とする。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。

### B. 方法

#### 1. 市民公開講座を開催

平成 30 年 1 月 14 日（土曜日）、13 時 30 分よりグランフロント大阪にて厚生労働科学研究費補助金事業難治性血管炎に関する調査研究班を主催者として、1) 難治性血管炎に関する

る調査研究班の紹介を東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 針谷正祥教授から報告頂き、2) ANCA 関連血管炎の診断・治療について杏林大学医学部第一内科(腎臓・リウマチ膠原病内科) 教授 要 伸也教授、3) 結節性多発動脈炎の診断・治療について香川大学医学部附属病院膠原病・リウマチ内科 土橋浩章准教授、4) 高安動脈炎・巨細胞性動脈炎の診断・治療について国立循環器病研究センター血管生理学部 中岡良和部長、さらに5) 小児血管炎の診断・治療 一川崎病を中心に一と題し、横浜市立大学発生成育小児医療学教室 伊藤秀一教授の講演を執り行う。

## 2. 関連学会との合同シンポジウム

昨年度に引き続き 2018 年 4 月 26 日から 28 日まで開催される第 62 会日本リウマチ学会総会・学術集会(会長 横浜市立大学 齊藤知行教授)にて同学会と本班会議の共催による合同シンポジウムを執り行う。2018 年 4 月 26 日から 28 日まで開催される日本鼻科学会(会長 旭川医科大学 原渕保明教授)において日本鼻科学会と本班会議の合同シンポジウムを「GPA および EGPA の臨床と病態」の表題にて開催する。一方、日本循環器学会においては会長枠での大血管炎のシンポジウムの企画が執り行われる予定である。

## 3. 診療ガイドラインに対するアンケート調査

アンケート本体については今回の分科会で検討し、本年末から来年初頭にかけて、日本リウマチ学会、日本呼吸器学会、日本腎臓学会の評議員・代議員を中心に、AAV (GPA/MPA) 診療に関わる診療科の医師を広く対象とした調査を行う。それにより現時点における「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017」の浸透度・利用状況を既存の GL (血管炎症候群の診療ガイドライン[JCS 2008]、ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン[2014]、エビデンスに基づく進行性腎障害診療ガイドライン [2014]) と比較する。また、今回の GL で新たに記載された各推奨(計 8 項目)の遵守状況を各科ごとに調べ、その相違が存在するかを明確にする。さらに、推奨の遵守状況が異なる場合、いかなる項目で違いが存在するか、またいかなる理由で遵守が困難であるか(エビデンスプラクティスギャップ)について検討する。