

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 30 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

針 谷 正 祥

平成 30 年(2019 年)3 月

## 目 次

I. 平成 30 年度 構成員名簿	8
II. 総括研究報告書	16
針谷 正祥(東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座)	
III. 分担研究報告書	
1. 大型血管炎臨床分科会活動報告	29
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／東京医科歯科大学医学部附属病院循環制御内科・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
佐伯 圭吾	奈良県立医科大学疫学・予防医学講座・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
中村 好一	自治医科大学公衆衛生学部門・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
長谷川 均	愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学・特任教授
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	
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
小室 一成	東京大学大学院医学系研究科循環器内科学・教授
根田 直子	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学講座・助教
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
永渕 裕子	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科学・講師
松原 優里	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門・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	東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座・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

2. 中小型血管炎臨床分科会活動報告 ..... 40

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）・教授

研究分担者：

渥美 達也 北海道大学大学院医学研究院免疫・代謝内科学教室・教授

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

勝又 康弘 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座・講師

駒形 嘉紀 杏林大学医学部第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科・教授

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

田中 榮一 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座・准教授

田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科・教授

土橋 浩章 香川大学医学部血液免疫呼吸器内科学講座・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

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

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：

安倍 能之 順天堂大学医学部膠原病内科学講座・助教

鮎沢 衛 日本大学小児科・准教授

池田 高治 和歌山県立医科大学医学部皮膚科学教室・講師

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

石黒 直子 東京女子医科大学皮膚科学講座・教授・講座主任

伊藤 聡 新潟県立リウマチセンターリウマチ科・副院長

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

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

遠藤 知美 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科・副部長

小林 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

奥 健志 北海道大学大学病院内科 II・講師

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 一純	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 一隆	山口大学大学院医学系研究科神経内科学・教授
岸部 一幹	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 正樹	東京女子医科大学病院神経内科・助教
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
関谷 潔史	国立病院機構相模原病院アレルギー科・医長
田中 麻衣子	マツダ病院皮膚科広島大学大学院医歯薬保健学研究科皮膚科学 ・主任部長・研修登録医(臨床教授)
中野 直子	愛媛大学医学部小児科学・助教
田中 良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座・教授
辻本 康	協和会共立病院腎臓外来・透析センター・医員
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 一夫	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 一昇	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 一太智	筑波大学附属病院・(株)日立製作所ひたちなか総合病院・准教授
原 一章規	金沢大学医歯薬保健研究域医学系環境生態医学・公衆衛生学・准教授
坂野 章吾	愛知医科大学腎臓リウマチ膠原病内科・教授
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	東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座・講師
宮脇 義重	京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 医療疫学分野・大学院生
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 ..... 52

- 石津 明洋 北海道大学大学院保健科学研究所病態解析学・教授  
研究分担者：  
川上 民裕 東北医科薬科大学皮膚科学教室・主任教授  
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  
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 ..... 63

- 藤元 昭一 宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座・教授  
研究分担者：  
猪原 登志子 京都府立医科大学研究開発・質管理向上統合センター・講師  
川上 民裕 東北医科薬科大学皮膚科学教室・主任教授  
河野 肇 帝京大学医学部内科学講座・教授  
田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科・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  
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  
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  
岸部 幹 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科・講師  
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  
柴田 茂 帝京大学医学部内科学講座腎臓研究室・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  
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 ..... 71

- 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：  
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  
野澤 和久 順天堂大学医学部膠原病内科学講座・准教授

6. 小児血管炎活動報告 ..... 76

- 研究分担者：  
高橋 啓 東邦大学医学部病院病理学講座・教授  
研究協力者：  
鮎沢 衛 日本大学小児科・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 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座・講師

IV. 刊行物一覧 .....	79
-----------------	----

V. プログラム・抄録

平成 28 年度 第 1 回班会議 .....	104
平成 28 年度 第 2 回班会議 .....	121

# I. 平成 30 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	東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座リウマチ性疾患薬剤疫学研究部門
研究分担者	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分野
	要 伸也	教授	杏林大学医学部第一内科学(腎臓・リウマチ膠原病内科学)
	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
	中岡 良和	部長	国立循環器病研究センター血管生理学部
	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
	赤澤 宏	講師	東京大学大学院医学系研究科循環器内科学
	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
	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
	磯部 光章	院長	公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院
		特命教授	東京医科歯科大学医学部附属病院循環制御内科
	猪原 登志子	講師	京都府立医科大学研究開発・質管理向上統合センター
	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
	勝又 康弘	講師	東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座
	川上 民裕	主任教授	東北医科薬科大学皮膚科学教室
	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
河野 肇	教授	帝京大学医学部内科学講座	
駒形 嘉紀	教授	杏林大学医学部第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科	

佐伯 圭吾	教授	奈良県立医科大学疫学・予防医学講座
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
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
田中 榮一	准教授	東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座
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	香川大学医学部血液免疫呼吸器内科学講座
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
中村 好一	教授	自治医科大学公衆衛生学部門
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
新納 宏昭	教授	九州大学大学院医学研究院医学教育学
長谷川 均	特任教授	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
	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	安倍 能之	助教	順天堂大学医学部膠原病内科学講座
	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
	池田 高治	講師	和歌山県立医科大学医学部皮膚科学教室
	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）
	石黒 直子	教授	東京女子医科大学皮膚科学講座
		講座主任	
	伊藤 聡	副院長	新潟県立リウマチセンターリウマチ科
	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
	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
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 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
	根田 直子	助教	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学講座
	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
	柴田 茂	教授	帝京大学医学部内科学講座腎臓研究室
	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
	関谷 潔史	医長	国立病院機構相模原病院アレルギー科
	田中 麻衣子	主任部長 研修登録医 (臨床教授)	マツダ病院皮膚科 広島大学大学院医歯薬保健学研究科皮膚科学
	田中 良哉	教授	産業医科大学医学部第1内科学講座
	辻本 康	医員	協和会共立病院腎臓外来・透析センター
	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
	中野 直子	助教	愛媛大学医学部小児科学

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
永淵 裕子	講師	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科
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	筑波大学附属病院・（株）日立製作所ひたちなか総合病院
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
松原 優里	助教	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
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	東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座

	宮脇 義亜	大学院生	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療疫学分野
	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 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座 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2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（東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座リウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 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分野 教授）、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）、中岡良和（国立循環器病研究センター血管生理学部 部長）、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）、赤澤宏（東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 講師）、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）、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）、磯部光章（榊原記念病院／東京医科歯科大学医学部附属病院循環制御内科 院長/特命教授）、猪原登志子（京都府立医科大学研究開発・質管理向上統合センター 講師）、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)、勝又康弘(東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座 講師)、川上民裕(東北医科薬科大学皮膚科学教室 主任教授)、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)、河野肇(帝京大学医学部内科学講座 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 教授)、佐伯圭吾(奈良県立医科大学疫学・予防医学講座 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)、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)、田中榮一(東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座 准教授)、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(香川大学医学部血液免疫呼吸器内科学講座 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)、中村好一(自治医科大学公衆衛生学部門 教授)、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)、新納宏昭(九州大学大学院医学研究科医学教育学 教授)、長谷川均(愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学 特任教授)、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)、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

平成 29 年度に編成したワーキンググループが中心となり、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 CQ 解決のための多層的研究班」と合同で収集した。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継続。

##### 2) 大型血管炎臨床分科会

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。

##### 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の一般公開、運用を継続。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)の検討を継続。

##### 4) 国際協力分科会

欧米の血管炎研究グループ (EUVAS、VCRC) と協力し、新たな国際共同研究参加を検討した。びまん性肺疾患に関する調査研究班と合同で、肺限局型血管炎国際ワーキンググループ会議を開催した。

#### 5) 横断協力分科会

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

#### 6) 小児科領域の血管炎に関する検討

小児高安動脈炎、ANCA 関連血管炎、川崎病の検討を継続した。

(倫理面への配慮)

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して実施した。

### C. 研究結果

以下に分科会別に研究結果の概要を示す。詳細は各分科会長の報告書を参照。

(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 2017」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。また、診断基準および重症度分類が関連学会で承認された。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。バージャー病臨床調査個人票

(2013-14 年度新規患者) を解析し、人口統計学的特徴、臨床的特徴、罹患血管部位、重症度分類などについて検討した。後ろ向きレジストリ研究では、高安動脈炎 129 例、巨細胞性動脈炎 145 例、前向きレジストリ研究では、高動脈炎 62 例、巨細胞性動脈炎 102 例を集積し、臨床症状、罹患血管部位、アウトカムを解析した。難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班と連携し、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の全国疫学調査の一次調査を実施した。高安動脈炎臨床調査個人票 (2013 年度の新規 211 人、更新 2,584 人を対象) を解析し、人口統計学的特徴、罹患期間、重

症度分類について検討した。高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査を開始した。小児期発症高安動脈炎患者・保護者に向けた疾患・治療説明書 (パンフレット) の作成を開始した。

#### (2) 中・小型血管炎臨床分科会：

① 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (GCA) については、ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017 の承認が関連する各学会から得られた。診断基準および重症度分類が関連学会で承認された。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 に掲載された。臨床調査個人票 (2012-14 年度新規患者) を解析し、人口統計学的特徴、臨床的特徴、治療内容、重症度分類などについて検討した。

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。診断基準および重症度分類が関連学会で承認された。これらの疾患の Minds 形式の治療ガイドの策定は、CQ を作成し、系統的レビュー (SR) を開始した。PAN および MRA に関しては、臨床調査個人票を解析し、人口統計学的特徴、臨床的特徴、治療内容、重症度分類などについて検討した。

③ 原発性抗リン脂質抗体症候群 (APS) 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。診断基準および重症度分類が関連学会で承認された。Minds 形式の治療ガイドの策定は、CQ を作成し、系統的レビュー (SR) を開始した。

④ 川崎病については、川崎病診断の手引き (診断基準) の第 3 案の審議が終了し、本年度末までに最終案を固めて、改訂第 6 版として公表する。

(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。東京都での大型血管炎市民公開講座の開催（平成 30 年 9 月 2 日）、福岡市での難治性血管炎市民公開講座（平成 31 年 2 月 16 日）の開催。関連学会、団体との合同シンポジウム等として、以下を企画・協賛・協力した。

① 第 38 回日本川崎病学会市民公開講座の後援（平成 30 年 11 月 17 日）

② 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）

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」

③ 第 117 回日本皮膚科学会総会

2018 年 6 月 3 日 シンポジウム 4「内科医・小児科医・病理医を招いた血管炎シンポジウム」

④ 第 57 回日本鼻科学会（会長 旭川医大 原渕保明）

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」

⑤ 第 38 回日本サルコイドーシス/肉芽種性疾患学会総会

2018 年 11 月 2 日 ANCA 関連血管炎診療の進歩病変を中心に

⑥ 第 38 回日本川崎病学会学術集会

2018 年 11 月 16 日 小児難治性血管炎合同シンポジウム

（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、合計 20 件（平成 30 年度は 12 件）についてコンサルテーション業務を実施した。GCA 患者の大型血管病変の手術標本あるいは剖検標本を有する症例が 4 例確認できた。今後病理組織標本を収集、解析する。ANCA 関連血管炎上気道生検組織の病理学的特徴を対照症例（慢性副鼻腔炎、慢性中耳炎、喉頭肉芽腫）と定性的、半定量的に比較・検討した。

（5）国際協力分科会では、2018 年 8 月にびまん性肺疾患に関する調査研究班と当班の合同主

催により、Dr. Specks と Dr. Flores-Suarez を招請し、PLV working group 国際会議を東京で開催した。国際協力分科会では、原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための国際共同研究に参加し、19 施設から 196 症例を登録した。新規国際共同研究(V-PREG)への参加準備を継続。

#### D. 考察

難治性血管炎の医療水準の更なる向上と患者支援体制充実を目的として、5つの分科会で研究を実施した。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。

今年度も 2 回の市民公開講座を主催し、血管炎診療に関する最新情報を提供し、多くに患者および家族の方にご参加頂いた。来年度以降も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い。

EGPA、PAN、MRA、APS の治療ガイド作成については、ワーキンググループの検討が本格化し、システマティックレビューが進んでいる。計画の微修正を行いつつ、来年度中の完成を目指して検討を継続する方針である。

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、全ての関連学会から回答が得られた。

肺限局型血管炎に関する国際ワーキンググループ会議をびまん性肺疾患に関する調査研究班との共同研究として開催した意義は大きい。本研究分野は日本がリード可能な領域であり、来年度以降も引き続き国際協力分科会が中心となって本研究を継続する。

#### 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

### 論文発表

- 1) Nakaoka Y. Response to: 'Aortic ulceration in a tocilizumab-treated patient with Takayasu arteritis' by Liebling et al. *Ann Rheum Dis.* annrheumdis-2018-214239; DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214239
- 2) Kim KH, Nakaoka Y, Augustin HG, Koh GY. Myocardial Angiopietin-1 Controls Atrial Chamber Morphogenesis by Spatiotemporal Degradation of Cardiac Jelly. *Cell Reports.* 23, 2455-2466, 2018
- 3) Terao C, Yoshifuji H, Matsumura T, Naruse TK, Ishii T, Nakaoka Y, Kirino Y, Matsuo K, Origuchi T, Shimizu M, Maejima Y, Amiya E, Tamura N, Kawaguchi T, Takahashi M, Setoh K, Ohmura K, Watanabe R, Horita T, Atsumi T, Matsukura M, Miyata T, Kochi Y, Suda T, Tanemoto K, Meguro A, Okada Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayamada S, Saito K, Kuwana M, Mizuki N, Tabara Y, Ueda A, Komuro I, Kimura A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Genetic determinants and an epistasis of LILRA3 and HLA-B\*52 in Takayasu arteritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 115(51):13045-13050, 2018
- 4) Tamura N, Maejima Y, Matsumura T, Vega RB, Amiya E, Ito Y, Shiheido-Watanabe Y, Ashikaga T, Komuro I, Kelly DP, Hirao K, Isobe M. Single-Nucleotide Polymorphism of the MLX gene is Associated with Takayasu Arteritis. *Circ Genom Precis Med.* 2018 Oct;11(10): e002296.
- 5) Yoshikawa T, Obayashi K, Miyata K, Nishi T, Ueda T, Kurumatani N, Saeki K, Ogata N. Diminished Circadian Blood Pressure Variability in Elderly Individuals with Nuclear Cataract: Cross-Sectional Analysis in the HEIJO-KYO Cohort. *Hypertension Res.* 42, 204-210, 2019
- 6) Asai Y, Obayayashi K, Oume M, Ogura M, Takeuchi K, Yamagami Y, Tai Y, Kurumatani N, Saeki K. Farming Habit, Light Exposure, Physical Activity, and Depressive Symptoms: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort. *J Affect Disord.* 241, 235-24, 2018.
- 7) Obayashi K, Yamagami Y, Iwamoto J, Kurumatani N, Saeki K. Gender Differences in the Relationships between Chronic Kidney Disease, Asymmetric Dimethylarginine, and Sleep Quality: The HEIJO-KYO Cohort. *Nitric Oxide.* 79, 25-39, 2018.
- 8) Ueda S, Akahoshi M, Takeda A, Inoue Y, Omoto A, Ayano M, Kimoto Y, Mitoma H, Arinobu Y, Niuro H, Tsukamoto H, Horiuchi T, Hikita SI, Fukuhara T, Ishibashi T, Sonoda KH, Akashi K: Long-term efficacy of infliximab treatment and the predictors of treatment outcomes in patients with refractory uveitis associated with Behcet's disease. *Eur J Rheumatol.* 2018 Mar;5(1):9-15
- 9) Fukui S, Kuwahara-Takaki A, Ono N, Sato S, Koga T, Kawashiri SY, Iwanaga N, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Migita K, Arinobu Y, Niuro H, Tada Y, Akashi K, Maeda T, Kawakami A: Serum levels of fibroblast growth factor-2 distinguish Takayasu arteritis from giant cell arteritis independent of age at diagnosis. *Sci Rep.* 2019 Jan24;9(1):688.

doi:10.1038/s41598-018-36825-y.

- 10) Okada M, Suemori K, Takagi D, Teraoka M, Yamada H, Ishizaki J, Matsumoto T, Hasegawa H, Hato N. The treatment outcomes of rituximab for intractable otitis media with ANCA-associated vasculitis. *Auris Nasus Larynx*. 46 (1), 38-42, 2019
- 11) Hasegawa H, Matsumoto T. Mechanisms of Tolerance Induction by Dendritic Cells In Vivo. *Front Immunol*. 9, 350, 2018
- 12) 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*. 45(4), 521-528, 2018
- 13) Miyata T, Higashi Y, Shigematsu H, Origasa H, Fujita M, Matsuo H, Naritomi H, Matsuda H, Nakajima M, Yuki S, Awano H. *Angiology* 2018. doi: 10.1177/0003319718814351.
- 14) Yoshifuji H. Pathophysiology of large vessel vasculitis and utility of interleukin-6 inhibition therapy. *Mod Rheumatol*. 29(2), 287-293, 2019
- 15) Endo Y, Abe Y, Kawano S, Ando T, Sakamoto K, Tamura N: The association between absence of abdominal pain and mortality in lower intestinal perforation in patients with autoimmune rheumatic diseases. *BioMed Res Int*, 2019.
- 16) Fujieda Y, Amengual O, Atsumi T: Pathogenic role of antiphospholipid antibodies: an update. *Lupus*, in press
- 17) Harigai M, Tsutsumino M, Takada H, Nagasaka K: Molecular targeted therapies for microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Korean J Intern Med*, 2019 [Epub ahead of print], [Epub ahead of print]
- 18) Hisada R, Kato M, Ohnishi N, Sugawara E, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Yasuda S, Atsumi T: Antiphospholipid score is a novel risk factor for idiopathic osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, in press.
- 19) Kanda M, Atsumi T: Thrombopoietin mimetics for systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibodies should be discussed separately. *Lupus*, in press.
- 20) Kato M, Hisada R, Atsumi T: Clinical profiles and risk assessment in patients with antiphospholipid antibodies. *Expert Rev Clin Immunol*, in press.
- 21) Kawazoe M, Kaneko K, Shikano K, Kusunoki N, Nanki T, Kawai S: Glucocorticoid therapy causes contradictory changes of serum Wnt signaling-related molecules in systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 37:2169-2178, 2018.
- 22) Masuda H, Kobayashi T, Takahashi K, et al., Committee of Survey on Infliximab use for Kawasaki disease: Infliximab for the treatment of refractory Kawasaki disease: A nationwide survey in Japan. *J Pediatr* 195:115-120, 2018.
- 23) Miyabe C, Miyabe Y, Komiya T, Takahashi K, et al. : A sphingosine 1-phosphate receptor agonist ameliorates animal model of

- vasculitis. *Inflamm Res* 66:335–340, 2017.
- 24) Nakaoka H, Hirono K, 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: 1016, 2018.
- 25) Ohnishi N, Fujieda Y, Hisada R, Nakamura H, Kato M, Oku K, Amengual O, Yasuda S, Atsumi T: Efficacy of dual antiplatelet therapy for preventing recurrence of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, in press.
- 26) Shibata A, Kurasawa T, Okada Y, Chino K, Saito S, Okuyama A, Takei H, Sakai R, Kondo T, Amano K: Successful treatment with tocilizumab monotherapy for Takayasu arteritis developing during infliximab therapy in a patient with ulcerative colitis. *Mod Rheumatol Case Rep* 2:174–176, 2018.
- 27) Masuoka S, Kusunoki N, Takamatsu R, Takahashi H, Kazuaki Tsuchiya, Shinichi Kawai, Toshihiro Nanki: Epstein-Barr virus infection and variants of Epstein-Barr nuclear antigen-1 in synovial tissues of rheumatoid arthritis. *PLoS One* 13, e0208957, 2018.
- 28) Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. : Histopathological aspects of cardiovascular lesions in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 21:31–35, 2017.
- 29) Hirose W, Harigai M, Uchiyama T, et al. : Low body mass index and lymphocytopenia associate with *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 29,105–112, 2019.
- 30) Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sugiyama H, Sada K, et al., For the Research Committee of Intractable Renal Disease and the Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan, Histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a nationwide Japanese prospective 2-year follow-up cohort study. *Clin Exp Nephrol*, <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1656-1>, 2018.
- 31) Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, Kaji A, Miyahara H, Kaname S, Horiuchi T: A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. *Allergy* 2018; 73:2244–2247.
- 32) Essential points from evidence-based clinical practice guidelines for chronic kidney disease 2018. Japanese Society of Nephrology. *Clin Exp Nephrol* 23:1–15, 2019.
- 33) Floege J, et al., conference participants: Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019;95:268–280.
- 34) Rovin BH, et al., conference participants: Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019;95:281–295.
- 35) 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* 39(4): e257–e262, 2018.
- 36) 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* 138(4): 328–330, 2018.
- 37) Nishioka Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. CD1d-restricted type II NKT cells reactive with endogenous hydrophobic peptides. *Front Immunol* 9: 548, 2018.
- 38) Mori A, Nishioka Y, Yamada M, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Honma N, Moriyama T, Ishizu A. Brain-derived neurotrophic factor induces angiogenin secretion and nuclear translocation in human umbilical vein endothelial cells. *Pathol Res Pract* 214(4): 521–526, 2018.
- 39) Shida, H, Hashimoto N, Kusunoki Y, Hattanda F, Ogawa Y, Hayashi T, Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Anti-neutrophil extracellular trap antibody in a patient with relapse of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a case report. *BMC Nephrol* 19(1): 145, 2018.
- 40) 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* 57(18): 2739–2745, 2018.
- 41) Nishioka Y, Sonoda T, Shida H, Kusunoki Y, Hattanda F, Tanimura S, Uozumi R, Yamada M, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. Detection of autoreactive type II NKT cells: a pilot study of comparison between healthy individuals and patients with vasculitis. *Cytometry A* 93(11): 1157–1164, 2018.
- 42) Morita S, Nakamaru Y, Nakazawa D, Suzuki M, Hoshino K, Fukuda A, Hattanda F, Kusunoki–Watanabe K, Tomaru U, Ishizu A, et al. The diagnostic and clinical utility of the myeloperoxidase–deoxyribonucleic acid complex as a biomarker in otitis media with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Otol Neurotol* 40(2): e99–e106, 2019.
- 43) Tomaru U, Konno S, Miyajima S, Kimoto R, Onodera M, Kiuchi S, Murata S, Ishizu A, et al. Restricted Expression of the Thymoproteasome Is Required for Thymic Selection and Peripheral Homeostasis of CD8+ T Cells. *Cell Rep* 26(3): 639–651. e2, 2019.
- 44) Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 15(2): 91–101, 2019.
- 45) Kawauchi M, Watanabe T, Hattori T, Suzuki A, Ishizu A, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis mimicking peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *Sand J Rheumatol* 48(2): 171–172, 2019.



- 46) Masuda S, Nonokawa M, Futamata E, Nishibata Y, Iwasaki S, Tsuji T, Hatanaka, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Kawakami T, Atsumi T, Ishizu A. The formation and disordered degradation of neutrophil extracellular traps in necrotizing lesions of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Am J Pathol* 189(4): 839-846, 2019.
- 47) Watanabe T, Marumo Y, Ishizu A. Retinal vasculitis in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* (in press)
- 48) Hattanda F, Nakazawa D, Watanabe-Kusunoki K, Kusunoki Y, Shida H, Masuda S, Nishio S, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. The presence of anti-neutrophil extracellular trap antibody in patients with microscopic polyangiitis. *Rheumatology* (in press)
- 49) Harigai M, Nagasaka K, Amano K, Bando M, Dobashi H, Kawakami T, et al. 2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* 13:1-29, 2018.
- 50) 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* 47(6): 509-510, 2018.
- 51) Morishima T, Mizutani Y, Takahashi T, Miyazaki T, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) with vasculitis. *J Dermatol* 45(5): e98-e99, 2018.
- 52) Hattori Y, Miyazaki T, et al. Subcutaneous nodule at the sacral region as a rare skin manifestation of dialysis-related amyloidosis. *Ther Apher Dial* 22(6): 674-676, 2018.
- 53) Watanabe T, Kanda M, Fukaya S, Ogawa Y, et al. Rapidly progressive glomerulonephritis caused by overlap syndrome of IgG4-related tubulointerstitial nephritis and myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated necrotising glomerulonephritis. *Clin Exp Rheumatol* 36 Suppl 111(2): 172-173, 2018.
- 54) Omoteyama K, Sato T, Arito M, Sato M, Suematsu N, Kurokawa MS, et al. Effects of salazosulfapyridine on the profile of cell surface proteins, revealed by biotinylation of cell surface proteins and 2-dimensional electrophoresis. *Biochim Biophys Acta* 18: 30074-30078, 2018.
- 55) Tsuno H, Arito M, Suematsu N, Sato T, Hashimoto A, Matsui T, Omoteyama K, Sato M, Okamoto K, Tohma S, Kurokawa MS, et al. A proteomic analysis of serum-derived exosomes in rheumatoid arthritis. *BMS Rheumatology* 2: 35, 2018.
- 56) Fukunaga M, Nagahama K, Aoki M, Shimizu A Hara S, Matsunaga A, Muso E, et al. Membranous nephropathy-like apolipoprotein E deposition disease with apolipoprotein E Toyonaka (Ser197Cys) and a homozygous apolipoprotein E2/2. *Case Rep Nephrol Dial* 8(1): 45-55. 2018.
- 57) Handa T, Kakita H, Tateishi Y, Endo T, Suzuki H, Katayama T, Tsukamoto T, Muso E. The features in IgA-dominant infection-related glomerulonephritis distinct from IgA nephropathy: a single-center study. *Clin Exp Nephrol* 22(5): 1116-1127, 2018.

- 58) Hirashima H, Komiya T, Toriu N, Hara S, Matsunaga A, Saito T, Muso E. A case of nephrotic syndrome showing contemporary presence of apolipoprotein E2 homozygote glomerulopathy and membranous nephropathy- like findings modified by apolipoprotein E Toyonaka. *Clin Nephrol Case Stud* 6: 45-51. 2018.
- 59) Yagita M, Hata S, Miyata H, Kakita H, Tsukamoto T, Muso E, et al. Systemic lupus erythematosus associated with ovarian cancer. *Intern Med* 58(5): 731-735, 2019.
- 60) 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* 45(4):521-528, 2018.
- 61) Watanabe H, Sada KE, Matsumoto Y, Harigai M, Amano K, Dobashi H, Fujimoto S, Usui J, Yamagata K, Atsumi T, Banno S, Sugihara T, Arimura Y, Matsuo S, Makino H; For Japan Research Committee of the Ministry of Health Labour, Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS) Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health Labour, Welfare of Japan: Association between reappearance of myeloperoxidase- antineutrophil cytoplasmic antibody and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Subgroup analysis of nationwide prospective cohort studies. *Arthritis Rheumatol* 70(10):1626-1633, 2018.
- 62) Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sugiyama H, Sada KE, Muso E, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Kobayashi M, Saito T, Ito T, Hirawa N, Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, Arimura Y, Makino H, Matsuo S; Research Committee of Intractable Renal Disease and the Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan: Histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody- associated glomerulonephritis in a nationwide Japanese prospective 2-year follow-up cohort study. *Clin Exp Nephrol* 23:387-394, 2019.
- 63) Homma S, Bando M, Azuma A, Sakamoto S, Sugino K, Ishii Y, Izumi S, Inase N, Inoue Y, Ebina M, Ogura T, Kishi K, Kishaba T, Kido T, Gemma A, Goto Y, Sasaki S, Johkoh T, Suda T, Takahashi K, Takahashi H, Taguchi Y, Date H, Taniguchi H, Nakayama T, Nishioka Y, Hasegawa Y, Hattori N, Fukuoka J, Miyamoto A, Mukae H, Yokoyama A, Yoshino I, Watanabe K, on behalf of the Ministry of Health, Labour and Welfare, the Study Group on Diffuse Pulmonary Disorders, Scientific Research/Research on Intractable Diseases, and Japanese Respiratory Society : Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory investigation*, 56:268-291, 2018.
- 64) Harigai M, Nagasaka K, Amano K, Bando M, Dobashi H, Kawakami T, Kishibe K, Murakawa Y, Usui J, Wada T, Tanaka E, Nango E,

Nakayama T, Tsutsumino M, Yamagata K, Homma S, Arimura Y : 2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* 29(1):20-30, 2019.

- 65) Nagasaka K, Harigai M, Hagino N, Hara A, Horita T, Hayashi T, Itabashi M, Ito S, Katsumata Y, Kawashima S, Naniwa T, Sada K, Nango E, Nakayama T, Tsutsumino M, Yamagata K, Homma S, Arimura Y : Systematic Review and Meta-analysis for 2017 Clinical Practice Guidelines of the Japan Research Committee for Intractable Vasculitis Syndrome of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for the Management of ANCA-associated Vasculitis. *Mod Rheumatol* 29(1):119-129, 2019.
- 66) Suzuki A, Sakamoto S, Kurosaki A, Kurihara Y, Satoh K, Usui Y, Nanki T, Arimura Y, Makino H, Okada Y, Harigai M, Yamagata K, Sugiyama H, Dobashi H, Ishizu A, Tsuboi N, Usui J, Sada Ken-ei, Homma S: Chest high-resolution CT findings of

microscopic polyangiitis: A Japanese first nationwide prospective cohort study.

*AJR* 213:1- 11, 2019 • Nawata K, Nakamura J, Ikeda K, Furuta S, Nakajima H, Ohtori S, Hagiwara S, Wako Y, Miura M, Kawarai Y, Sugano M, Yoshino K, Orita S, Inage K, Akazawa T: Transitional changes in the incidence of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients: focus on immunosuppressant agents and glucocorticoids. *Rheumatology (Oxford)* 57(5):844-849, 2018.

- 67) Saku A, Furuta S, Hiraguri M, Ikeda K, Kobayashi Y, Kagami SI, Kurasawa K, Matsumura R, Nakagomi D, Sugiyama T, Umibe T, Watanabe N, Nakajima H: Longterm Outcomes of 188 Japanese Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *J Rheumatol* 45(8):1159-1166, 2018.

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／東京医科歯科大学医学部附属病院循環制御内科・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  
佐伯 圭吾 奈良県立医科大学疫学・予防医学講座・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  
中村 好一 自治医科大学公衆衛生学部門・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  
長谷川 均 愛媛大学大学院血液・免疫・感染症内科学・特任教授  
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  
小室 一成 東京大学大学院医学系研究科循環器内科学・教授  
根田 直子 東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学講座・助教  
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  
永淵 裕子 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科学・講師  
松原 優里 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門・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 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座・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 疫学調査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。本研究活動を通じて、医療者や患者に対して大型血管炎に関連する最新の情報を発信することで、社会への大型血管炎に関する疾患情報の啓発と普及を進める。

## A. 研究目的

高安動脈炎(TAK)や巨細胞性動脈炎(GCA)などの大型血管炎は希少疾患であり、診断や治療法は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、2018年3月に改訂版CPG(2017年版を刊行した。本分科会では、新しいCPGが臨床の現場で適正に使用されているかを調査・監査するとともに、CPGの改訂に向けて2015年度より当研究班で実施中の大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究による疫学調査、厚生省の臨床個人調査票による疫学調査、そして全国の医療機関を対象としたアンケートでの疫学調査を遂行する。本分科会の目的は、上記の研究活動の遂行を通じて、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である。また、本分科会ではバージャー病に対する疫学調査も臨床個人調査票情報を中心に進めて、我が国のバージャー病の臨床像と診療・治療の実態の解明も行う。

## B. 研究方法

難治性血管炎に関する調査研究班の30施設での多施設共同でTAKとGCA患者を登録し、前向き・後ろ向きに検討する。1)臨床的特徴および画像検査、2)ステロイド療法、免疫抑制薬、生物学的製剤の内容、寛解導入率と再発率、3)ステロイド療法中の重篤な有害事象の発現状況、4)治療あるいは原疾患に関連した後遺症の実態、5)生存率について解析を行い、本邦のTAKあるいはGCAの診療ガイドライン作成に有用なエビデンスの構築、現行の重症度分類の見直しを目指す。加えて、TAKとGCAの臨床像、治療反応性、安全性の比較を行うとともに、両疾患の診断と分類方法について検討する。

後ろ向き研究で登録されたGCA患者は145名であり、その患者背景、治療内容、疾患活動性、治療反応性に関する臨床情報を取得した。大動脈

病変合併GCA(LVL群)が77名同定され、大動脈病変合併のないGCA68名(Non-LVL群)をコントロールとして、臨床像、寛解達成率、再燃率、GCs低用量での寛解達成率を評価した。疾患活動性は側頭動脈病変、顎動脈病変、眼動脈病変、頭蓋内の内頸動脈から大脳動脈/脳底動脈病変、頸動脈病変/椎骨動脈病変、鎖骨下動脈から腋窩動脈/上腕動脈の病変、胸部大動脈病変、大動脈閉鎖不全症、冠動脈病変、肺動脈病変、腹部大動脈病変、腎動脈病変、腸骨動脈/大腿動脈病変の計13領域について評価された。また、大動脈病変合併GCAで治療開始後の画像所見が得られた39名に関して、疾患活動性と画像上の進行との関連を評価した。

TAKの臨床個人調査票調査では、厚生省より、2013年度(新規211人、更新2,584人)および2014年度(新規56人、更新533人)の臨床調査個人票データを入手した。しかし、例えば2013年度の全国登録患者数が6,101人であるのに対して患者数が少なく、いくつかの都道府県データが含まれていないことが判明した。また、2013年と2014年で患者数が大きく異なる点に疑問が持たれた。そこで、2013年度(新規、更新)のデータのみを研究対象とした。2013年度の新規211人、更新2,584人の臨床調査個人票を対象とし、罹患期間 $\leq 5$ 年、 $5\sim 20$ 年、 $> 20$ 年の層別化による解析を試みた。Nが大きいため、手計算を避け、Microsoft Excelの論理式を用いて統計した。まず、データクリーニングを行った。新規登録患者211人のうち、発症年の情報が欠失している18人と、発症年齢や初診日の値に矛盾がある1人を除外し、192人に絞った。継続登録患者2,584人のうち、発症年の情報が欠失している271人と、発症年齢や初診日などの値に矛盾がある110人を除外して、2,203人に絞った。

アンケートを用いたTAKおよびGCAの疫学調査は、全国医療機関を対象として2017年度にこれらの2疾患と診断されている患者のカルテ情報など既存資料に基づいた調査をする横断研究である。厚生労働省研究班作成の「難病の患者数と臨床疫学把握のための全国疫学調査マニュアル」に基づ

き、対象診療科（内科系（一般内科、アレルギー科、膠原病科、老年科）、循環器内科、小児科）ごとに、以下の4条件を満たす医療機関を選択した。

1. 全病院が対象、2. 抽出率は全体で約20%、3. 抽出は層化無作為抽出（8層：① 大学医学部（医科大学）附属病院、② 500床以上の一般病院、③ 400～499床の一般病院、④ 300～399床の一般病院、⑤ 200～299床の一般病院、⑥ 100～199床の一般病院、⑦ 99床以下の一般病院、⑧ とくに患者が集中すると考えられる特別な病院（特別階層病院））、4. 各層の抽出率はそれぞれ100%、100%、80%、40%、20%、10%、5%、100%。

上記の4条件により選定された医療機関において一次調査を経てTAKおよびGCAの患者を登録し、登録患者に対してさらに二次調査を実施する。データ収集の方法は紙媒体とし、一次調査では抽出した3595施設に対して郵送法を用いて、過去1年間の患者数を調査した。その際、臨床上の診断に基づく患者数と診断基準に合致する患者数に分けて回答を求めた。無回答施設には調査票を1回再送して督促した。一次調査でTAKまたはGCA患者の受診があると回答した施設に対しては、二次調査として各患者の、性別、居住都道府県、年齢、罹病期間、罹患血管（画像検査や臨床症状による主治医判断）、視力低下・視野異常・失明有無・眼底異常、合併症・既往歴、病理学的検査、病理学的検査結果、治療内容、治療反応性（寛解・再燃）、特定疾患申請の有無を調査する。本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して実施し、東京女子医科大学、自治医科大学、奈良医科大学の倫理審査委員会の承認を受けている。調査票を郵送した医療機関のうち、郵送後に診療実態がないことが判明した医療機関を抽出施設から除外し、抽出割合および回収割合を算出した。報告された患者数と、抽出割合、回収割合に基づき、各層および全国患者数を推計した。推計患者数の信頼区間は、各層において、患者数別施設数が多項超幾何分布することを想定した全国疫学調査マニュアルに基づく方法で推定した。

バージャー病の受給者数は、難病センターHPのデータ（<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>）を参照した。また、バージャー病の2013-2014年度臨床調査個人票のうち、新規受給者の臨床データを解析した。データは、難治性血管炎調査研究班が研究課題として厚生労働省に申請し使用が許可された、バージャー病受給者の臨床調査個人票データベースを利用した。全体像に加え、若齢者（登録時年齢50歳未満）と高齢者（登録時年齢50歳以上）、喫煙歴のある患者とない患者、男性と女性との比較も行った。なお、データベースに入力されていたデータは、全受給者分ではなかった。

小児高安動脈炎については、小児リウマチ医が当分科会に参画し、研究を実施した。

（倫理面への配慮）

本研究班が進める疫学調査研究は、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い、研究協力に関して同意書を文書にて取得する。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（病院）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。

### C. 研究結果

本研究班が進める疫学調査の前向き研究は、2019年3月17日時点では新規発症のTAK68例、GCA117例の登録状況であり、2019年3月31日に症例の登録を終了する予定で、前向きに3年間のデータ蓄積を進めている。

本研究班が進める疫学調査のTAKの後ろ向き研究では、2007年4月1日から2014年4月30日までの期間に、新規発症あるいは再燃し新たに免疫抑制療法強化が必要であった患者を登録した。全185例の登録のうち、除外患者以外で発症年齢が明らかな新規発症TAK患者129例を対象とした。全体のうち約6割の患者が1990ACRのTAK基準を満たしたが、1人以外GCAの基準は満たさなかつ



た。平均発症年齢は35歳、女性が84%、40歳未満発症が全体の約3分の2であった。発症年齢は、女性では15歳～25歳がピークだが、男性には発症年齢に特に傾向は認められなかった。発症時年齢40歳未満(yoTAK)と40歳以上(eoTAK)で2群に分けた。高血圧、糖尿病および脂質異常症生活習慣病の合併率はeoTAK群で高かった。ARの合併はeoTAK群で多い傾向にあった。HLA-B52保有率はどちらの群も約6割程度であった。発症時臨床症状は両群で差がなかった。発症後2年以内の寛解達成率はどちらの群でも約9割以上と高かった。また、どちらの群も約半数が寛解達成後再燃なく経過した。3名の患者が死亡したが、生存率には群間に差は認められなかった。

また、後ろ向き研究での登録GCA患者の解析では、Non-LVL群の臨床像は従来からの欧米の報告に一致していた。またLVL群はNon-LVL群より頭蓋動脈病変の頻度が少なかった。治療開始時のLVL群の画像所見は、動脈狭窄や動脈瘤は少なく、壁肥厚、壁浮腫、PET-CTでのFDGとりこみが主な所見であった。初期の寛解達成率は両群で同等であったが、LVL群はNon-LVL群と比較して、PSL7.5mg/day以上でのフレアの頻度が高く、低用量GCsの寛解(PSL7.5mg/day以下+寛解+フレアなし)を達成しにくかった。観察期間2年間でLVL群の血管の構造的進行は9例に認め、構造的進行を認めた群は寛解を達成しにくかった。

TAK患者の臨床個人調査票(2013年度分)を解析した結果、(1)罹患期間については、継続登録患者2,203人の罹患期間は、0～70年までの幅広い分布を示した。しかし、新規登録患者192人の罹患期間を調べたところ、30年を超える罹患期間を有する症例が少なからず含まれることが判明した。経過が長い症例は新規患者の概念に合致しないため、罹患期間が5年を超える患者42人を除外し、最終的に150人に絞り込んだ。(2)発症年齢、性比については、継続登録患者2,203人の発症年齢を調べたところ20代が最多で、次いで10代で、男女比は1:8であった。一方、新規登録患者150人(発症5年以内

に限定)の発症年齢は、60代が最多であり、男女比は1:4であった。(3)重症度分類については、新規登録患者ではII度(=ステロイドを使用して安定)が最多であり、I度(=ステロイドフリーで安定)は少なかった。継続登録患者を罹患期間 $\leq$ 5年、5～20年、 $>$ 20年で層別化すると、経過が長くなるにつれI度の割合が増すことがわかった。また、 $>$ 20年の群ではIV度(=重大な合併症)の割合が高かった。

アンケートによる全国疫学調査は、アンケート情報収集後に、TAKおよびGCAの人口統計学的特徴と疾患特性、実施された寛解導入療法の内容、その寛解導入率などを明らかにする。2018年11月15日に一次調査発送、2018年12月15日に一次調査締め切り、2019年1月再依頼準備、1月15日一次調査再依頼発送、2月15日一次調査再依頼締め切り、3月末に一次調査最終データを得た。調査票回収がほぼ完了した2019年3月時点での集計結果を表1に示す。調査票郵送後に、診療実態がないと判明した施設数を除外した抽出数、抽出割合、回収割合を示す。3515施設のうち1951施設(55.5%)から回答が得られ、報告患者数は高安動脈炎が2725名、巨細胞性血管炎が1701名であった。また診断基準合致患者数は高安動脈炎が2620名、巨細胞性血管炎1383名であり、診断基準合致患者数を基準とした場合の臨床診断患者数の比は、高安動脈炎の1.08(2825/2620)に対して、巨細胞性動脈炎では1.23(1701/1383)と高かった。高安動脈炎の全国患者数推計値は、5478名(95%信頼区間4956～6000名)で、巨細胞性血管炎推計患者数は3417名(95%信頼区間:3022～3811名)であった。これらは暫定的な結果であり、今後さらに調査票の回収を進め、最終的な患者数推計値を確定する予定である。

バージャー病の受給者数および推定有病率は、2000年10,089人、7.95/10万人から2014年7,043人、5.54/10万人に漸減した。2013-2014年度の臨床調査個人票データに98人の新規申請のデータがあった。9例をデータの入力欠損のため除外し、89例について解析した。男性は77例(87%)、女

性は12例(13%)だった。登録時の年齢は35-39歳が最多で50歳未満が53例(60%)、推定発病年齢はそれより中央値で1歳若く、50歳未満が65%だった。女性の多くは登録時年齢も推定発症年齢も40歳以上だった。喫煙歴を有する者は82例(92%)であった。年齢群間でも男女間でも、喫煙率と喫煙本数に差はなかった。動脈硬化ないしその危険因子を有した患者は12例(13%)で、登録時年齢50歳以上では(28%)50歳未満で(4%)よりも多かった。登録時年齢50歳未満の2人は危険因子の保有のみで、動脈硬化ありの全4例は50歳以上であった。初診時の症状では、94%の患者が指趾の冷感・しびれ感・色調変化を、76%が指趾の安静時疼痛を、45%が指趾潰瘍(壊死を含む)を有した。逍遥性静脈炎を呈した患者は7%で、全例喫煙歴があった。上肢動脈の罹患は54%に、下肢動脈の罹患は69%にみられた。罹患動脈について、最も多かったのは下腿動脈(58%)で、次いで前腕動脈(36%)、膝窩動脈(16%)であった。上肢にしか病変を有さない患者が28例(31%)みられた。重症度分類では、潰瘍や壊死を有さず、疼痛を含めた全症状が保存的治療のみで日常生活の許容範囲にあったもの(1度と2度)は39例(44%)、より重症(3度以上)の患者が50例(56%)であった。喫煙歴が無い患者は4例(57%)が1度だった。登録までに小切断を受けた患者が3例(3%)あった。

小児高安動脈炎については、「高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査」として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に関する調査票を作成し、大型血管炎コホート研究対象施設を中心に倫理委員会に諮り調査を開始した。また、大型血管炎全国疫学調査データを用いた小児期発症高安動脈炎症例の解析研究計画を検討した。患者会からの要望もあり、患者・保護者のみならず、学校社会などでも疾患の理解が得られるような疾患・治療説明書(パンフレット)の作成を計画した。

#### D. 考察

40歳を境に、それより若年発症と高齢発症にわけたが、臨床症状や血管罹患部位などに大きな差は認められなかった。

本邦のGCAの特徴と、大動脈病変合併の臨床的意義が明らかとなった。

2013年度の全国登録患者数が6,101人であり、今回入手した2,353人のデータでは全国の患者数に満たないが、その理由は、都道府県によっては詳細な集計がなされていないためであろうと推測された。この点は本研究のlimitationである。新規登録患者にもかかわらず、経過が長い症例が含まれていたが、(1)継続申請が中断した患者が再度新規登録をした可能性や、(2)小児慢性疾患保持者が成人して特定疾患の新規登録をした可能性が考えられた。新規登録患者については、罹患期間5年以内の症例のみに絞り込んだが、非典型例である高齢男性が少なからず含まれており、問題となった。2013年度の時点ではGCAが指定難病ではなかったため、経済補助を目的としたGCA患者が混入していると推測された。このように診断が曖昧である点は本研究のlimitationである。

「Large vessel vasculitis (LVV)患者の疫学研究」として捉え直すべきかもしれない。

難治性血管炎研究班による1993年バージャー病の推計有病率は7-10/10万人で、今回推計した2000年の7.95/10万人と矛盾しなかった。女性の割合は1993年の調査では9.3%で、今回は13%に増加した。これには日本で喫煙者の割合は漸減しているが、男性と比べて女性では減少が鈍く、近年は喫煙者の約1/4が女性であることが関連したかもしれない。患者は画像所見を審査した上で認定されており、ASO患者を含んだ可能性は低い。しかし動脈造影で「動脈硬化所見なし」に非該当や、「動脈硬化所見なし」でも合併症で動脈硬化の保有がみられた。可能性として、動脈硬化が四肢末端のバージャー病病変部と離れた部位で存在した患者があり得た。動脈硬化の発現は若年化しており、本疾患が動脈硬化と並存する場合も想定が必要かもしれない。動脈病変は各肢で不揃いに進行する。また静脈炎は既往が明瞭でない患者が珍

しくなく、経年的に罹患が増加しうる。発病早期の患者が多かったと考えられる今回は、上肢にしかな病変を有さない患者が31%みられ、静脈炎を経験した患者は僅か7%だった。患者の35%は推定発症年齢50歳以上であり、現行の診断基準（発症50歳未満、喫煙歴あり、膝窩動脈以下の閉塞、上肢病変 or 静脈炎、高血圧・高脂血症・糖尿病なし：以上を満たす）を満たしたのは僅か12%だった。

#### E. 結論

研究班疫学調査の後ろ向き研究では、研究計画に従って第一段階の研究目的を達成したと考えられる。今後、TAKとGCAの後ろ向きコホートのデータ比較により、TAKとGCAの臨床的特徴の相違が明らかになると期待される。また、前向き研究の解析が進むことで、寛解の継続と、血管の構造的進行とGCA/TAKあるいは治療によるダメージとの関連が明らかになると期待される。

TAKの臨床調査個人票解析では、2013年度1年分の新規150人および継続2,203人を解析したが、その診断に問題があると考えられた。今後、(1) 症状を集計し、既報のデータと比較する。また、(2) 治療（ステロイド有無、PSL換算量、免疫抑制薬有無、手術歴）のデータを解析する予定である。

バージャー病の臨床個人調査票解析からは、日本ではバージャー病の患者数が減少し、高齢発症や非喫煙者を含むスペクトラムの広い診断基準を用いても、患者は少数であると判明した。また、近年のバージャー病患者においても、初診時から重い症状（潰瘍・壊死）を呈する者が多かった。一方、診断には生活習慣病による日本の疾病構造の変化、非喫煙者、軽症者や病初期の患者が呈する臨床像の多彩さへの配慮も必要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ・[Nakaoka Y](#). Response to: ‘Aortic ulceration in a tocilizumab-treated patient with Takayasu arteritis’ by Liebling et al. *Ann Rheum Dis*. annrheumdis-2018-214239; DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214239
- ・Kim KH, [Nakaoka Y](#), Augustin HG, Koh GY. Myocardial Angiopoietin-1 Controls Atrial Chamber Morphogenesis by Spatiotemporal Degradation of Cardiac Jelly. *Cell Reports*. 23, 2455-2466, 2018
- ・Terao C, [Yoshifuji H](#), Matsumura T, Naruse TK, [Ishii T](#), [Nakaoka Y](#), Kirino Y, Matsuo K, Origuchi T, Shimizu M, [Maejima Y](#), Amiya E, Tamura N, Kawaguchi T, Takahashi M, Setoh K, Ohmura K, Watanabe R, Horita T, Atsumi T, Matsukura M, [Miyata T](#), Kochi Y, Suda T, [Tanemoto K](#), Meguro A, Okada Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayamada S, Saito K, Kuwana M, Mizuki N, Tabara Y, Ueda A, [Komuro I](#), Kimura A, [Isobe M](#), Mimori T, Matsuda F. Genetic determinants and an epistasis of *LILRA3* and HLA-B\*52 in Takayasu arteritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 115(51):13045-13050, 2018
- ・Tamura N, [Maejima Y](#), Matsumura T, Vega RB, Amiya E, Ito Y, Shiheido-Watanabe Y, Ashikaga T, [Komuro I](#), Kelly DP, Hirao K, [Isobe M](#). Single-Nucleotide Polymorphism of the *MLX* gene is Associated with Takayasu Arteritis. *Circ Genom Precis Med*. 2018 Oct;11(10): e002296.
- ・Yoshikawa T, Obayashi K, Miyata K, Nishi T, Ueda T, Kurumatani N, [Saeki K](#), Ogata N. Diminished Circadian Blood Pressure Variability in Elderly Individuals with Nuclear Cataract: Cross-Sectional Analysis in the HEIJO-KYO Cohort. *Hypertension Res*. 42, 204-210, 2019
- ・Asai Y, Obayayashi K, Oume M, Ogura M, Takeuchi K, Yamagami Y, Tai Y, Kurumatani N, [Saeki K](#).

Farming Habit, Light Exposure, Physical Activity, and Depressive Symptoms: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort. *J Affect Disord.* 241, 235-24, 2018.

・Obayashi K, Yamagami Y, Iwamoto J, Kurumatani N, Saeki K. Gender Differences in the Relationships between Chronic Kidney Disease, Asymmetric Dimethylarginine, and Sleep Quality: The HEIJO-KYO Cohort. *Nitric Oxide.* 79, 25-39, 2018.

・Ueda S, Akahoshi M, Takeda A, Inoue Y, Omoto A, Ayano M, Kimoto Y, Mitoma H, Arinobu Y, Niuro H, Tsukamoto H, Horiuchi T, Hikita SI, Fukuhara T, Ishibashi T, Sonoda KH, Akashi K: Long-term efficacy of infliximab treatment and the predictors of treatment outcomes in patients with refractory uveitis associated with Behcet's disease. *Eur J Rheumatol.* 2018 Mar;5(1):9-15

・Fukui S, Kuwahara-Takaki A, Ono N, Sato S, Koga T, Kawashiri SY, Iwanaga N, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Migita K, Arinobu Y, Niuro H, Tada Y, Akashi K, Maeda T, Kawakami A: Serum levels of fibroblast growth factor-2 distinguish Takayasu arteritis from giant cell arteritis independent of age at diagnosis. *Sci Rep.* 2019 Jan24;9(1):688. doi:10.1038/s41598-018-36825-y.

・Okada M, Suemori K, Takagi D, Teraoka M, Yamada H, Ishizaki J, Matsumoto T, Hasegawa H, Hato N. The treatment outcomes of rituximab for intractable otitis media with ANCA-associated vasculitis. *Auris Nasus Larynx.* 46 (1), 38-42, 2019

・Hasegawa H, Matsumoto T. Mechanisms of Tolerance Induction by Dendritic Cells In Vivo. *Front Immunol.* 9, 350, 2018

・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.* 45(4), 521-528, 2018

・Miyata T, Higashi Y, Shigematsu H, Origasa H, Fujita M, Matsuo H, Naritomi H, Matsuda H, Nakajima M, Yuki S, Awano H. *Angiology* 2018. doi: 10.1177/0003319718814351.

・Yoshifuji H. Pathophysiology of large vessel vasculitis and utility of interleukin-6 inhibition therapy. *Mod Rheumatol.* 29(2), 287-293, 2019

・中岡良和. 高安動脈炎の治療 (TAKT 試験結果を含めて) 日本臨牀. 76(Suppl 6), 112-119, 2018

・中岡良和. 心不全の分子機序、炎症、サイトカイン. 日本臨牀. 76(Suppl 9), 162-168, 2018

・中岡良和. 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎. 日本臨牀. 77(3), 522-530, 2019

・中岡良和. 心筋-内皮細胞間クロストークによる心臓の発生・恒常性維持の制御機構 - Neuregulin-1/ErbB シグナルを中心に. 実験医学. 37(5), 751-758, 2019

・杉原毅彦. 不明熱の原因となるリウマチ性疾患 巨細胞動脈炎とリウマチ性多発筋痛症. 分子リウマチ治療. 12, 36-40, 2018

・杉原毅彦. 大血管炎における imaging biomarker としての PET の意義. リウマチ科 60 624-627, 2018

・杉原毅彦. 巨細胞性動脈炎、疫学. 日本臨牀. 76(Suppl 6), 120-126, 2018

・杉原毅彦. 巨細胞性動脈炎の新たな治療戦略. 臨床免疫・アレルギー科. 70 巻 77-81 2018 年

・渡部芳子、種本和雄. 基礎と臨床のクロストーク II 大型血管炎 4. バージャー病 (3) 診断. 日本臨牀. 2018 年 7 月増刊号血管炎 (第 2 版), 146-150, 2018

・渡部芳子、種本和雄. 基礎と臨床のクロストーク II 大型血管炎 4. バージャー病 (4) 治療. 日本臨牀. 2018 年 7 月増刊号血管炎 (第 2 版), 151-155, 2018

・新納宏昭. 高安動脈炎, 巨細胞性動脈炎. 今日の治療指針 2019 年版. 866-868, 2018

・新納宏昭. リツキシマブ. リウマチ・膠原病治療薬ハンドブッケーエキスパートが教える極意-. 132-140, 2018

・新納宏昭. 《生物学的製剤を極める》プロダルマブ. Modern Physician. 38(9):972-974, 2018

・石崎淳、長谷川均 ANCA 関連血管炎のバイオマーカー. リウマチ科 60, 60-68, 2018

・長谷川均、石崎淳 ANCA 関連血管炎の活動性バイオマーカー. 日本臨牀 増刊号 血管炎 (第 2 版) 76, 492-498, 2018

・前嶋康浩. 高安動脈炎の病態 日本臨牀. 76(Suppl 6), 102-106, 2018

・吉藤元. 膠原病の血管病変とそのマネージメント 頭頸部・大動脈の血管炎. リウマチ科. 59(5), 475-480, 2018

・吉藤元. 血管炎(第 2 版)-基礎と臨床のクロストーク-大型血管炎 高安動脈炎 診断. 日本臨牀. 76(Suppl 6), 107-111, 2018

・吉藤元. 連載-不明熱の原因となるリウマチ性疾患 高安動脈炎. 分子リウマチ治療. 11(4), 195-199, 2018

・吉藤元. 特集-大型血管炎の画像診断 大型および中型血管炎の臨床病理と画像診断. 画像診断. 39(2), 154-60, 2018

・吉藤元. 特集-リウマチ性疾患における遺伝素因と環境要因 血管炎と遺伝子多型. リウマチ科. 61(2), 122-127, 2018

・吉藤元. Topics 動脈・静脈疾患 高安動脈炎における画像検査と治療の進歩. Medical Practice.

36(3), 455-458, 2018

## 2. 学会発表

・中岡良和. 大型血管炎に対する生物学的製剤治療. 特別企画シンポジウム 4. 第 62 回日本リウマチ学会 (東京), 2018 年 4 月 28 日

・中岡良和. 肺高血圧も来す高安動脈炎 Up to date. 第 3 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会 (大阪) 2018 年 6 月 23 日

・中岡良和. シンポジウム 血管炎の診断・治療 Up to date 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎に対するトシリズマブ治療〜どのように用いるか? (海外と我が国の現況より). 日本リウマチ学会近畿支部学術集会 (大阪), 2018 年 9 月 1 日

・Nakaoka Y. Interleukin-6 Blockade Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension and Large Vessel Vasculitis. 第 2 回日本循環器学会基礎研究フォーラム (奈良), 2018 年 9 月 23 日

・中岡良和. 大型血管炎(高安動脈炎・巨細胞性動脈炎)に対する生物学的製剤治療の新展開. 特別企画 04 「大型血管炎治療の最前線」. 第 49 回日本心臓血管外科学会学術総会 (岡山), 2019 年 2 月 11 日

・Nakaoka Y. Novel Treatment Strategy for Large Vessel Vasculitis Using Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody. シンポジウム 3. Diagnosis and Management of Large Vessel Vasculitis: 2018-2019 Update. 第 83 回日本循環器学会 (横浜), 2019 年 3 月 29 日

・Nakaoka Y. Novel Therapeutic Strategy for Takayasu Arteritis and Giant Cell Arteritis via Interleukin-6 Blockade. Special Session 11. Molecular Targeted Therapy against Cardiovascular Diseases. 第 83 回日本循環器学会 (横浜), 2019 年 3 月 29 日

・Isobe M. Effectiveness of Tocilizumab for Steroid-resistant Takayasu Arteritis and Evaluation of Inflammatory Activity by FDG-PET Scan. シンポジウム 3. Diagnosis and Management

of Large Vessel Vasculitis: 2018-2019 Update. 第 83 回日本循環器学会 (横浜)、2019 年 3 月 29 日

・Uchida H. Characteristics and Treatment Outcomes of Takayasu Arteritis Sub-grouped by Onset Age in a Nationwide, Retrospective Cohort Study in Japan. シンポジウム 3. Diagnosis and Management of Large Vessel Vasculitis: 2018-2019 Update. 第 83 回日本循環器学会 (横浜)、2019 年 3 月 29 日

・杉原毅彦 臨床疫学研究に基づく大型血管炎の新知見 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム 品川 2018. 4

・渡部芳子、種本和雄. 高安動脈炎診断の進歩—診断時における患者像からの検討. 第 46 回日本血管外科学会学術総会 (山形)、2018 年 5 月 10 日

・渡部芳子. 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎 心臓血管外科領域に関する新事項. 特別企画 04「大型血管炎治療の最前線」第 49 回日本心臓血管外科学会学術総会 (岡山)、2019 年 2 月 11 日

・新納 宏昭. 膠原病とエフェクターB 細胞. ベーシックシンポジウム 3. 第 46 回日本臨床免疫学会総会 (長野). 2018 年 11 月 9 日

・新納 宏昭. PsA の病態解明に基づいた治療戦略—IL-17 に着目して—. イブニングディスカッション 5. 第 46 回日本臨床免疫学会総会 (長野). 2018 年 11 月 9 日

・新納 宏昭. キャッスルマン病. シンポジウム 8. 第 33 回日本臨床リウマチ学会 (東京). 2018 年 11 月 25 日

・Maejima Y. The single nucleotide polymorphism of MLX gene is involved in the development of Takayasu Arteritis. 第 2 回日本循環器学会基礎研究フォーラム (奈良)、2018 年 9 月 23 日

・前嶋康浩. 高安動脈炎の診断・治療・研究の最前線. 教育セッションⅢ. 第 250 回日本循環器学会関東甲信越地方会 (東京)、2018 年 12 月 8 日

前嶋康浩. 高安動脈炎: 診断と治療の進歩. 教育講演. 第 66 回日本心臓病学会学術集会 (大阪)、2018

年 9 月 9 日

・前嶋康浩. 免疫抑制治療に難渋した難治性高安動脈炎の一例. 会長特別企画「ケースに学ぶ」. 第 66 回日本心臓病学会学術集会 (大阪)、2018 年 9 月 8 日

・Maejima Y. Single Nucleotide Polymorphisms of MLX Gene Is Associated with the Pathogenesis of Takayasu Arteritis. シンポジウム 3. Diagnosis and Management of Large Vessel Vasculitis: 2018-2019 Update. 第 83 回日本循環器学会 (横浜)、2019 年 3 月 29 日

・吉藤 元. ランチョンセミナー2 大型血管炎の臨床と画像診断. 日本核医学会春季大会 (東京)、2018 年 5 月 12 日

・吉藤 元. シンポジウム 血管炎の診断・治療 Up to date 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎は同じ疾患か別の疾患か (遺伝的、臨床的検討より). 日本リウマチ学会近畿支部学術集会 (大阪)、2018 年 9 月 1 日

・吉藤 元. シンポジウム 1 血管炎症候群の最新知見 —高安動脈炎を中心に— 血管炎症候群診療ガイドライン 2017 について. 日本小児リウマチ学会総会・学術集会 (東京)、2018 年 10 月 27 日

・吉藤 元. Evening discussion 2 大型血管炎の画像診断と改訂ガイドライン. 日本臨床免疫学会総会 (軽井沢)、2018 年 11 月 8 日

・吉藤 元. 教育講演 3 血管炎 ポリジーンから見た大型血管炎の病態と治療. 日本リウマチ学会中国・四国支部学術集会 (高松)、2018 年 12 月 1 日

・Miyata T. The development status and trend of vascular surgery in Japan. Asian Society for Vascular Surgery 2018 (Guangzhou China), 2018 年 7 月 12 日

・Miyata T. Current status and future of open surgery for PAD. The TSVS Open Surgery Conference (Taipei, Taiwan), 2018 年 8 月 3 日

・Miyata T. Pitfalls and tips for distal bypass

The TSVS Open Surgery Conference (Taipei, Taiwan) , 2018年8月3日

・ Miyata T. Current status and future of Japanese Society for Vascular Surgery The 60th Anniversary World Congress International College of Angiology (Tokyo) 2018年8月19日

H. 知的財産権の出願・登録

該当なし

# 【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

中小型血管炎臨床分科会報告

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）・教授

研究分担者：

渥美 達也 北海道大学大学院医学研究院免疫・代謝内科学教室・教授  
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  
勝又 康弘 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座・講師  
駒形 嘉紀 杏林大学医学部第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科・教授  
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  
田中 榮一 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座・准教授  
田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科・教授  
土橋 浩章 香川大学医学部血液免疫呼吸器内科学講座・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  
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  
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：

安倍 能之 順天堂大学医学部膠原病内科学講座・助教  
鮎沢 衛 日本大学小児科・准教授  
池田 高治 和歌山県立医科大学医学部皮膚科学教室・講師  
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  
石黒 直子 東京女子医科大学皮膚科学講座・教授・講座主任  
伊藤 聡 新潟県立リウマチセンターリウマチ科・副院長  
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  
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  
遠藤 知美 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科・副部長  
小林 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

奥 健志	北海道大学大学病院内科 II・講師
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 正樹	東京女子医科大学病院神経内科・助教
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
関谷 潔史	国立病院機構相模原病院アレルギー科・医長
田中 麻衣子	マツダ病院皮膚科広島大学大学院医歯薬保健学研究科皮膚科学 ・主任部長・研修登録医（臨床教授）
中野 直子	愛媛大学医学部小児科学・助教
田中 良哉	産業医科大学医学部第 1 内科学講座・教授
辻本 康	協和会共立病院腎臓外来・透析センター・医員
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	筑波大学附属病院・(株)日立製作所ひたちなか総合病院・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	東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座・講師
宮脇 義重	京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 医療疫学分野・大学院生
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

研究要旨 中・小型血管炎に属する抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎 3 疾患、すなわち、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 (EGPA)、および、結節性多発動脈炎 (PAN)、悪性関節リウマチ (MRA)、原発性抗リン脂質抗体症候群 (APS) の指定難病うち、後者 4 疾患について診療ガイド (治療の手引き) の作成作業が進行している。MPA/GPA, PAN, MRA については、臨床調査個人票を用いた臨床疫学研究、各指定難病のホームページ更新、重症度分類・診断基準の見直しのための準備作業を行っている。さらに、ガイドライン作成・改訂に資する臨床研究として、AAV を対象とした QOL および医療経済学的研究を実施中である。

## 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 MPA・GPA・EGPA のほか、PAN、MRA、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、このうち、AAV の 3 疾患 (MPA, GPA, EGPA)、PAN、MRA、および IgA 血管炎と抗 GBM 病の腎病変 (紫斑病性腎炎、抗糸球体基底膜抗体腎炎) が指定難病に認定されている。APS、小児でみられる川崎病も血管病変を伴う。本研究班本研究の目的は、上記疾患のうち全身性血管炎に属する各指定難病、APS)、および川崎病について、厚労省診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等の作成、関連学会の承認、モニタリングと評価・普及を推進するとともに、診療指針や重症度分類・診断基準の作成・改訂に資する臨床研究を実施することである。最近、臨床調査個人票の電子ファイル化データが利用可能となったため、これを入手・解析するとともに、AAV 患者を対象とした QOL 解析および医療経済学的研究を実施し、診療実態を明らかにすることとする。

## B. 研究方法

1. AAV診療ガイドラインの評価：AAVガイドライン 2017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、その結果を将来の改訂や啓発方法の改善につなげる。
2. 中小型血管炎に属する難病 (EGPA, PAN, MRA) および 原発性抗リン脂質抗体症候群 (APS) の診療指針作成：当分科会が担当する指定難病である EGPA, PAN, MRA に加え、APS について各疾患のワーキンググループ (WG) で診療ガイドを作成する。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。作成の手順はできる限り GRADE および Minds2014 に準拠し、透明性・客観性を確保する。
3. 特定疾患の臨床調査個人票を用いた臨床疫学研究：特定疾患治療研究事業において、2012～2014年度に新規にMPA/GPA, PAN, MRAとして登録された患者の臨床調査個人票の電子ファイル化データを用いて、患者背景・検査所見・臓器症状別・治療内容・患者の社会活動状況などについて後方視的、横断的または経時的に解析する。
4. ANCA関連血管炎のQOL解析：2017年11～2018年2月に東京女子医科大学、岡山大学、および聖マリアンナ医科大学病院に通院・入院したAAV患者97名を対象に、SF-36、EQ-5D、WPAI-GH、および患者基本情報からなるアンケートを実施した。同時に臨床情報を収集し、BVAS、VDIを算出した。SF-36やEQ-5Dなどの指標を日本人国民標準値と比較する。
5. ANCA関連血管炎の医療経済学的研究：  
Medical Data Visionデータベースを用い、2008年4月から2017年4月に、MPA、GPA、EGPA、

ANCA関連血管炎 (AAV) の病名が付与されていた入院患者24,673件のうち、退院時、サマリー病名に含まれている8,402件を抽出、このうち寛解導入薬剤として高用量ステロイド (PSL換算で30mg以上、ステロイドパルス療法) または免疫抑制剤を投与されている患者で、かつ当該期間中の初回入院3,633件の中から、入院日数が7日以上、主病名かつ最も医療資源を投入した病名となっている2,188例を解析対象とする。薬剤費用は10割負担とした。

6. 指定難病のホームページの改訂、重症度分類・診断基準の見直し：ホームページの記載の改訂は各WGにおいて対応する。また、重症度分類の共通化に関する厚労省からのアンケートに対しては、分科会を通じて意見集約を行い、血管炎班全体の回答を作成した。
7. 小児血管炎研究：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中・小型血管炎臨床分科会の中で実施した。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した。

#### (倫理面への配慮)

各臨床研究は、実施施設の倫理委員会の承認のもとに進め、個人情報にも十分な配慮のもとに進めている。

### C. 研究結果

1. AAV診療ガイドラインの評価：Minds主催の診療ガイドライン作成者意見交換会で作成過程の報告を行い、改訂に有用な情報収集を行った。関連団体への承認作業も順調に進行している。
2. 4疾患の診療指針の作成：EGPA, PAN, MRA, APSの4疾患に関する各ワーキンググループ (WG) を編成、全体を統括する統括委員会で作成した共通の企画書に基づき、それぞれ診療指針 (治療に特化した「治療の手引き」とする) の作成が進行中である。各WG毎に重要臨床課題を決定、これに基づいたクリ

ニカルクエスチョン (CQ) の作成、CQごとの文献検索、1次スクリーニング作業が終了し、選定された採用論文について、現在2次スクリーニング (適格性評価) /システマティックレビューを実施中である。2018年2月24日開催の統括委員会において、今後は4疾患の足並みを揃えながら以下のスケジュールで進めてゆくことを確認した。

- 1) 推奨案の作成：比較研究のあるCQについては、評価シート (RCTについては定量的システマティックレビュー)、比較研究があるCQについてはアブストラクトテーブルを作成し、推奨案を作成する。
  - 2) 各WGで作成したCQごとの推奨度をWGメンバー全員による投票によって決定する。
  - 3) 各CQについて推奨の解説を執筆し、4疾患の診療指針案が完成させる。
  - 4) パブコメを行い、修正を行ったのちに関連学会の承認を得、発表・公開する。
3. 特定疾患の臨床調査個人票を用いた臨床疫学研究：
    - 1) MPA/GPA  
解析可能であった新規発症例 (2012年、2013年) はMPA 888例、GPA 174例であった。MPAは平均年齢72.4歳、ステロイドパルス療法の併用は28.7%、平均プレドニゾロン (PSL) 使用量は38.5mg/day、シクロホスファミド (CY) 併用は21.7%であった。一方、GPAは平均年齢61.8歳、GCパルス併用は24.1%、平均PSL使用量は45.2mg/day、CY併用は54%であった。  
以上、本邦におけるMPA、GPAの患者特性およびCPG発行前の治療パターンが確認された。
    - 2) PAN  
患者の内訳は男性75名、女性103名、平均年齢は64.5±20.3 (mean±SD) 歳であった。中・小動脈フィブリノイド壊死性血管炎は病理学的検査実施者 (71.3%) の11.2%にすぎず、診断の多くは臨床症状でなされていた。症状は、発熱、筋肉・関節症状、皮膚症状、精神神経症状が半数以上に見られ、呼吸器症状、腎症状や、頻度は低いが、心

症状、眼症状、鼻・耳症状、消化器症状も認めた。HBs抗原陽性率は3.9%であった。血管造影検査施行率は20.7%で、そのうち腹部大動脈分岐部の多発性小動脈瘤・壁不整・狭窄を認めた例は27.0%であった。MPO/P-ANCA陽性率は30.5%、PR3/C-ANCA陽性率は11.0%。全例でステロイド使用、PSL換算最大投与量の平均は32.5 mg/日、ステロイドパルス施行率は23.6%、免疫抑制剤の併用率は28.7%（うちCYが49.0%）であった。年齢別では、65歳以上の患者で全身・腎・呼吸器症状を有する率が高く、65歳未満の患者では皮膚症状を有する率が高値であった。なお腎・呼吸器症状を有する患者では、MPO/P-ANCA陽性率がそれぞれ62.9%、46.6%と高率であった。治療別の検討では、ステロイドパルスや免疫抑制薬は全身症状や多臓器病変合併症例で多く使用される傾向があった。

以上、PANは中高齢者に好発し、多彩な臨床症状を呈する。臨床所見と病理学的所見を合わせて診断されることが多く、臓器症状や重症度に応じて治療選択がなされていることが明らかとなった。

### 3) MRA

MRA患者の平均年齢は2003年次62.0歳から2014年次65.1歳と緩徐に上昇、性差は女性が約70~73%で変化は見られなかった。MRA分類基準の各分類基準項目の充足率には、概ね変化を認めなかった。治療に関してはDMARDs・免疫抑制薬併用率の上昇と、副腎皮質ステロイド用量の減少、NSAIDs・手術療法・血漿交換療法の併用率低下が示された。関節リウマチのSteinbrocker分類における進行例は経時的に減少し、同様にCRP、赤沈値も低下した。社会活動については、「療養」「入院」が年々減少し、「家事労働」「労働」が増加した。

以上、本邦におけるMRA患者の治療内容や社会活動に経年的な変化がみられ、さらなる解析が必要と考えられる。

### 4. ANCA関連血管炎のQOL解析：

患者背景（97名）は、平均年齢66歳、女性65名、MPA42名/GPA29名/EGPA23名、平均罹病期間6年、平均ステロイド内服量（PSL換算）9

mg/日、平均BVAS 4.4、平均VDI 1.5であった。SF-36における身体的健康と精神的健康と役割/社会的健康のサマリースコア（physical component summary (PCS)、mental component summary (MCS)、role component summary (RCS)）は、年齢性別調整後、それぞれ平均34.8、51.6、38.8となり、国民標準値（各50）と比較してPCSとRCSは有意に（ $p < 0.001$ ）低値であった。また、すべての各下位尺度において、国民標準値より有意に（ $p < 0.05$ ）低値であった。平均EQ-5D値は0.750であり、年齢性別調整日本国民標準値（0.880）と比較して有意に（ $p < 0.001$ ）低値であった。WPAI-GHの有効回答は88名から得られ、うち26名（30%）が就労していた。就労者において、absenteeism（病気による欠勤や休業）は、平均16%で、presenteeism（病気で生産性が低下した状態であるが職場には出ていること）は、平均32%であった。

以上、対象AAV患者のQOLは全般的に国民標準に比べて低かったが、明かな低下の見られない項目もあり、施設間でこれらの傾向に差はなかった。日本人AAV患者において、疾病（AAV）が仕事の生産性に大きく影響していることが明らかになった。

### 5. ANCA関連血管炎の医療経済学的研究：

解析症例2,188例の内訳は、MPA（987件）、GPA（235件）、EGPA（381件）、AAV（585件）であった。治療手段は、AAV全般でステロイドパルス施行率が高く、RTX及びIVCY療法の施行率は比較的 low、MMFやMTXはほとんど使用されていなかった。EGPAでは免疫グロブリン静注療法（IVIG）使用率が高く、MPAでは血漿交換の頻度が高かった。転帰は、EGPA、GPA、MPAの順に悪化していた。1回あたりの入院費用の中央値は、MPA、GPA、EGPA、AAVの順にそれぞれ1,467,872円、1,384,793円、1,465,992円、1,351,640円だった。IVCY投与例（全体で17.2%に投与）では1,795,908円と軽度の増加にとどまったが、RTX投与例（全体で5.1%に投与）では3,011,279円と約2倍となった。またIVIG投与例（全体で8.8%に投与）では2,825,215円とさらに高額となり、血

漿交換を行った例（全体の5.1%で施行）では3,940,299円と約3倍になった。

以上、大規模の診療データベースを用いた検討では、日本人AAVの入院寛解導入療法では、RTXやIVIg使用や血漿交換施行により高額になるという現状が明らかとなった。我が国のAAV患者における医療の最適化を目指して、引き続き医療経済学的検討を進め、得られた結果を将来のガイドライン改訂に生かしていく。

6. 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、班員に対して重症度分類に関するアンケート調査を行った。また、重症度分類の共通化に関する意見を血管炎班全体で集約し、統一見解として回答した（資料〇）。指定難病のホームページの記載に関し、分科会全体で意見をとりまとめ、改訂案を作成・提出した。
7. 小児血管炎研究：2018年4月から委員会を発足させ、診断基準あるいは診断の手引き改訂案について、メール審議および国際川崎病シンポジウム、日本川崎病学会会期中に委員会を開催し改訂作業を進めた。2019年3月、委員による改定案が決定され、4月日本川崎病学会運営委員会、本班、日本川崎病研究センターでの審議を経て最終決定される予定である。MPA/GPAワーキンググループ、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。

#### D. 考察

研究班全体の特長であるオールジャパン体制、研究継続性が図りつつ、当班で扱う各疾患のガイドライン（診療指針）の作成・評価、および、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っている。発刊されたAAV診療ガイドライン2017については、関連学会からの承認、モニタリング・評価とともに、臨床個票解析、AAV患者のQOL研究および医療経済学的研究が進行中であり、ガイドラインの作成・改訂に資する知見が得られるように努めてゆく。指定難病4疾患（EGPA, PAN, MRA, APS）の診療ガイド（治療の手引き）作成が進行中であり、今後来年

度中に完成するよう作業を進めてゆく。MPA/GPAに加えPAN, MRAの臨床個票解析が進行中であり、これらの結果も適宜取り入れてゆく。今後は、診療実態などの科学的検証の基づいて診断基準・重症度分類の見直しを進めてゆく必要があり、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を着実に進めてゆく。

#### E. 結論

研究成果を通じて、血管炎に対する理解が進み、既存の診療ガイドラインの普及・評価・適正化、新たな診療ガイドの作成、さらには、診断基準・重症度分類見直しに向けた科学的検証作業を通じて、各希少疾患の診療水準が一層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

##### 1. 論文発表

- 1) Endo Y, Abe Y, Kawano S, Ando T, Sakamoto K, Tamura N: The association between absence of abdominal pain and mortality in lower intestinal perforation in patients with autoimmune rheumatic diseases. *BioMed Res Int*, 2019.
- 2) Fujieda Y, Amengual O, Atsumi T: Pathogenic role of antiphospholipid antibodies: an update. *Lupus*, in press
- 3) Hara A, Wada T, Sada KE, et al.; 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* 45:521-528, 2018.
- 4) Harigai M, Nagasaka K, Amano K, et.al.: 2017 Clinical practice guidelines of

- the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* 29(1):20–30, 2019.
- 5) Harigai M, Tsutsumino M, Takada H, Nagasaka K: Molecular targeted therapies for microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Korean J Intern Med*, 2019 [Epub ahead of print], [Epub ahead of print]
  - 6) Hisada R, Kato M, Ohnishi N, Sugawara E, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Yasuda S, Atsumi T: Antiphospholipid score is a novel risk factor for idiopathic osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, in press.
  - 7) Homma S, Bando M, Azuma A, et al., Ministry of Health, Labour and Welfare, the study group on diffuse pulmonary disorders, Scientific Research/Research on Intractable Diseases, and Japanese Respiratory Society, Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 56: 268–291, 2018.
  - 8) Kanda M, Atsumi T: Thrombopoietin mimetics for systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibodies should be discussed separately. *Lupus*, in press.
  - 9) Kato M, Hisada R, Atsumi T: Clinical profiles and risk assessment in patients with antiphospholipid antibodies. *Expert Rev Clin Immunol*, in press.
  - 10) Kawazoe M, Kaneko K, Shikano K, Kusunoki N, Nanki T, Kawai S: Glucocorticoid therapy causes contradictory changes of serum Wnt signaling-related molecules in systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 37:2169–2178, 2018.
  - 11) Masuda H, Kobayashi T, Takahashi K, et al., Committee of Survey on Infliximab use for Kawasaki disease: Infliximab for the treatment of refractory Kawasaki disease: A nationwide survey in Japan. *J Pediatr* 195:115–120, 2018.
  - 12) Miyabe C, Miyabe Y, Komiya T, Takahashi K, et al.: A sphingosine 1-phosphate receptor agonist ameliorates animal model of vasculitis. *Inflamm Res* 66:335–340, 2017.
  - 13) Nagasaka K, Harigai M, Hagino N, et al.: Systematic review and meta-analysis for 2017 clinical practice guidelines of the Japan research committee of the ministry of health, labour, and welfare for intractable vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* 29: 119–129, 2019.
  - 14) Nakaoka H, Hirono K, 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: 1016, 2018.
  - 15) Ohnishi N, Fujieda Y, Hisada R, Nakamura H, Kato M, Oku K, Amengual O, Yasuda S, Atsumi T: Efficacy of dual antiplatelet therapy for preventing recurrence of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, in press.
  - 16) Shibata A, Kurasawa T, Okada Y, Chino K, Saito S, Okuyama A, Takei H, Sakai R, Kondo T, Amano K: Successful treatment with tocilizumab monotherapy for Takayasu arteritis developing during infliximab therapy in a patient with ulcerative colitis. *Mod Rheumatol Case Rep* 2:174–176, 2018.

- 17) Masuoka S, Kusunoki N, Takamatsu R, Takahashi H, Kazuaki Tsuchiya, Shinichi Kawai, Toshihiro Nanki: Epstein-Barr virus infection and variants of Epstein-Barr nuclear antigen-1 in synovial tissues of rheumatoid arthritis. *PLoS One* 13, e0208957, 2018.
- 18) Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y.: Histopathological aspects of cardiovascular lesions in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 21:31-35, 2017.
- 19) Watanabe H, Sada KE, Matsumoto Y, et al.: Association between reappearance of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Subgroup analysis of nationwide prospective cohort studies. *Arthritis Rheumatol* 70:1626-1633, 2018.
- 20) Hirose W, Harigai M, Uchiyama T, et al.: Low body mass index and lymphocytopenia associate with *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 29,105-112, 2019.
- 21) Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sugiyama H, Sada K, et al., For the Research Committee of Intractable Renal Disease and the Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan, Histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a nationwide Japanese prospective 2-year follow-up cohort study. *Clin Exp Nephrol*, <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1656-1>, 2018.
- 22) Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, Kaji A, Miyahara H, Kaname S, Horiuchi T: A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. *Allergy* 2018; 73:2244-2247.
- 23) Essential points from evidence-based clinical practice guidelines for chronic kidney disease 2018. Japanese Society of Nephrology. *Clin Exp Nephrol* 23:1-15, 2019.
- 24) Floege J, et al., conference participants: Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019;95:268-280.
- 25) Rovin BH, et al., conference participants: Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019;95:281-295.
- 26) 要 伸也: 急速進行性腎炎症候群の診療ガイドライン 201. わが国の血管炎診療ガイドラインの要点. 血管炎(第2版) -基礎と臨床のクロストーク- 76:38-44, 2018.
- 27) 要 伸也: 急速進行性腎炎症候群 (RPGN). エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン. 日本腎臓学会誌 60:1185-1189, 2018.
- 28) 駒形嘉紀: ANCA 関連血管炎による腎障害に対する新しい治療戦略 リウマチ科 59:145-151, 2018
- 29) 駒形嘉紀: 顕微鏡的多発血管炎 診断. 日本臨床増刊号 血管炎 (第2版) 76:226-231, 2018.
- 30) 駒形嘉紀: 顕微鏡的多発血管炎 治療. 日本臨床増刊号 血管炎 (第2版) 76:232-237, 2018.



- 31) 駒形嘉紀: 結節性多発動脈炎. 最新医学別冊 診断と治療の ABC. リウマチ膠原病 139, 190-198, 2018.
- 32) 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—皮膚科診療 39:464-469, 2017.
- 33) 長坂憲治: ANCA 関連血管炎に対するリツキシマブ治療 (海外・本邦の多施設研究より) 日本臨床 76, suppl6:608-613, 2018
- 34) 長坂憲治: 不明熱の原因となるリウマチ性疾患(第 2 回) ANCA 関連血管炎・結節性多発動脈炎分子リウマチ治療 11, 155-159, 2018
- 35) 坂東政司: 特集 IPF 治療ガイドラインの実践活用法. 慢性安定期の治療. 4)CQ4 IPF 患者にピルフェニドン投与すべきか? 呼吸器内科 33(5):467-472, 2018.
- 36) 坂東政司, 佐野照弘: 特集 症例から考える難治性びまん性肺疾患—病態と最新治療戦略—II. 特発性間質性肺炎 1)特発性肺線維症①慢性安定期ピルフェニドン単独療法呼吸器ジャーナル 66(2):224-228, 2018.
- 37) 坂本 晋、本間 栄: 膠原病の血管病変とそのマネジメント—全身性血管炎における肺病変—. リウマチ科 59(5):487-494, 2018.
- 38) 坂本 晋、本間 栄: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症. アレルギーの臨床 38(8), 741-744, 2018.
- 39) 坂本 晋、鈴木亜衣香、本間 栄: ANCA 関連血管炎における肺病変. 日本臨床 (増) 血管炎 (第 2 版) 76:320-325, 2018.
- 40) 水野貴文、波田野琢、佐々木芙悠子、王子悠、仲野総一郎、田村直人、服部信孝: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody 関連血管炎性中耳炎により Garcin 症候群を合併した 1 例. 日本神経治療学会 35:27-32, 2018.
- 41) 大貫次利、間藤尚子、安田 優、山本真一、坂東政司、萩原弘一、肺癌術後に顕在化した抗 PL-7 抗体陽性の ARS 抗体症候群に伴う間質性肺炎の 1 例. 日本呼吸器学会誌 7(3): 192-196, 2018.
- 42) 中島崇作, 土橋浩章: 【リウマチ性疾患の肺病変】 膠原病に伴う肺高血圧症(解説/特集) リウマチ科 60(1):55-59, 2018.
- 43) 田村直人: 小型血管炎. 多発血管炎性肉芽腫症 診断. 日本臨床 76:249-254, 2018.
- 44) 田村直人: 小型血管炎. 多発血管炎性肉芽腫症 治療. 日本臨床 76:255-260, 2018.
- 45) 田村直人: ANCA 関連血管炎の近年の疾患概念と分類. ENTONI217:9-16, 2018.
- 46) 土橋浩章, 【筋疾患に迫る】 リウマチ性多発筋痛症(解説/特集) 臨床検査 62(6), 740-746, 2018.
- 47) 土橋浩章, 中島崇作, 石川かおり: State of the Art 肺高血圧症の治療に向けて. 膠原病に伴う肺高血圧症の免疫抑制療法. Pulmonary Hypertension Update 4(2):106-113, 2018.
- 48) 本間 栄, MPO-ANCA 陽性間質性肺炎 疫学・概念・病態. 日本臨床 (増) 血管炎 (第 2 版) 76: 278-281, 2018.
- 49) 有村義宏、針谷正祥、丸山彰一、本間 栄: ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017. 日本内科学会誌 107:741-745, 2018.

## 2. 学会発表

- 1) Kaname S, Sada K: A nation-wide prospective cohort study in Japanese patients with ANCA-associated vasculitis (AAV). ERA-EDTA-JSN joint symposium, 55th ERA-EDTA Congress, Copenhagen, May 25, 2018.
- 2) Kawashima S, Sano K, Fukuoka K, Karube M, Kudoh A, Komagata Y, Kaname S: The role of MPO, Plasma cell and CD20 in the pathogenesis of human MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. The American Society of Nephrology annual meeting, San Diego, Oct 25-28, 2018.
- 3) Karube M, Kawashima S, Kaname S: B cell suppression and relapse of vasculitis in maintenance therapy of rituximab for

- granulomatosis with polyangiitis. The American Society of Nephrology annual meeting, San Diego, Oct 25-28, 2018.
- 4) Sakai R, Yoshimoto K, Suzuki K, et al. : Th17 cell migration and CCL22/17-CCR4 axis are crucial in the crescentic glomerulonephritis model: the translational research from bedside to bench. The 62nd Annual General Assembly and Scientific Meeting of the Japan College of Rheumatology April 26, 2018, Tokyo.
  - 5) Amano K, Chino K, Okada Y, et al. : Tocilizumab Mono-therapy for polymyalgia rheumatica ~ results of 104-week treatment of a prospective, single-center, open trial. EULAR 2018 Amsterdam, June 15, 2018.
  - 6) Saito S, Okuyama A, Okada Y, et al. : Tocilizumab monotherapy for large vessel vasculitis: Results of 104-week treatment of a prospective, single-center, open study. 2018 ACR/ARHP annual meeting, October 23, 2018.
  - 7) Kusunoki N, Nanki T, Kawai S, et al. : Prostanoid production is impaired due to the decreased expressions of enzymes related to the cellular prostanoid metabolism in the iPS cell-derived endothelial cells. 18th World Congress of basic and clinical Pharmacology. Kyoto, July, 2018.
  - 8) Shibata S, Nishimura K, Miyama C, Ishii-Watabe A, Saito Y, Kawai S, Yamada S, Nanki T: Factors influencing production of anti-drug antibodies against biopharmaceuticals in rheumatoid arthritis patients. 18th World Congress of basic and clinical Pharmacology. Kyoto, July, 2018.
  - 9) Katsumata Y, Sada K, Kameda T, et al. : Comparison of Various ANCA Detection Methods in Predominantly MPO-ANCA-Associated Vasculitis Cohort. 2018 ACR/ARHP annual meeting. 2018.
  - 10) 要 伸也 : 難治性腎疾患と分子標的薬 (リツキサンなど) : ANCA 関連腎炎. 第 61 回日本腎臓学会学術総会 サテライトシンポジウム、さいたま、2018 年 7 月 29 日.
  - 11) 要 伸也 : 二次性腎疾患の最近の知見 : ANCA 関連血管炎・腎炎の最新知見. 第 48 回日本腎臓学会東部学術大会 ワークショップ 2、東京、2018 年 10 月 21 日.
  - 12) 要 伸也 : 膠原病・血管炎に伴う腎障害の診断と治療. 日本内科学会関東支部主催 第 58 回生涯教育講演会プログラム、東京、2018 年 7 月 15 日.
  - 13) 坂東政司: 全身性血管炎—ANCA 関連血管炎を中心に. 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会. 共同企画 6. 全身性疾患による肺病変—成立機序から考える— 2018 年 4 月 29 日, 大阪.
  - 14) 坂東政司: 「ANCA 陽性間質性肺炎 肺血管炎によるものか」 第 28 回日本リウマチ学会近畿支部学術集会, スポンサーシンポジウム, 血管炎の診断・治療 Up to date. 2018 年 9 月 1 日, 大阪.
  - 15) 河本敏雄, 小笠原倫大, 松下雅和, 仲野総一郎, 山中健次郎, 山路 健, 田村直人: 巨細胞性動脈炎における側頭動脈の画像診断に関する検討. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2018 年 4 月 (東京)
  - 16) 土橋浩章: ANCA 関連血管炎診療の現状. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会 ランチョンセミナー15 2018
  - 17) 加藤幹也, 脇谷理沙, 島田裕美, 中島崇作, 亀田智広, 土橋浩章: 当院における ANCA 関連血管炎に対するリツキシマブ投与例の検討. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2018.

- 18) 土橋浩章：大型血管炎の画像診断と改訂ガイドライン．第 46 回日本臨床免疫学会総会 2018.
- 19) 加藤幹也、中島崇作、宮城太一、脇谷理沙、島田裕美、亀田智広、門脇則光、土橋浩章：ANCA 関連血管炎 (AAV) の寛解導入療法におけるリツキシマブの効果予測．第 29 回日本リウマチ学会中国・四国支部学術集会 2018.
- 20) 石井明子、柴田寛子、西村和子、中村亮介、斎藤嘉朗、川合眞一、山田壯一、南木敏宏。抗体医薬品の個別化医療に向けての第一歩ー低分子医薬品とは異なる考え方でー。抗薬物抗体の測定と臨床的意義。第 28 回日本医療薬学会年会。神戸、2018 年 11 月。
- 21) 山田壯一、楠夏子、佐藤洋志、村岡成、今井俊夫、川合眞一、南木敏宏。フラクタルカインによる間質性肺炎病態形成への関与。第 62 回日本リウマチ学会総会。東京、2018/4.
- 22) 増岡正太郎、楠 夏子、川合眞一、南木敏宏：関節リウマチ滑膜組織における Epstein-Barr ウイルス遺伝子の発現と遺伝子変異の解析。第 62 回日本リウマチ学会総会。東京、2018 年 4 月。
- 23) 村岡 成、金子開知、楠 夏子、山田壯一、佐藤洋志、川合眞一、南木敏宏：フラクタルカインによるヒト末梢血単球からの破骨細胞分化誘導亢進。第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会，東京，2018 年 4 月。
- 24) 河本敏雄，小笠原倫大，松下雅和，仲野総一郎，山中 健次郎，山路 健，田村 直人。巨細胞性動脈炎における側頭動脈の画像診断に関する検討。第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会，東京，2018 年 4 月。
- 25) 仁科浩和、田中榮一、酒井良子、針谷正祥、山中 寿：大規模保険データベースを用いた我が国における ANCA 関連血管炎患者の治療の現状。第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会，2018 年 4 月 28 日。

# 【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 東北医科薬科大学皮膚科学教室・主任教授  
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  
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ならびにウェブ版血管炎病理アトラス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。12 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検討を実施した。

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ならびにウェブ版血管炎病理アトラスの運用
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. 12 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)。各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。

ウェブ版血管炎病理アトラス「結節性多発動脈炎」の画像を『内科学書 (第 9 版)』(中山書店)に掲載することを許諾した (申請者: 有村義宏)。

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

GCA と診断された症例で、大動脈をはじめとする大型血管病変の手術あるいは剖検標本を有する症例 (cranial GCA with established extracranial involvement: C-GCA with EECI) を収集した。症例の収集に当たっては、①当研究班班員に対する情報提供の依頼、②2003年から2014年までの日本病理学会剖検輯報の検索、③文献および直近の学会・研究会における症例報告の検索を行い、アンケート(資料1)により病理組織標本の有無などの概略を把握した。なお、GCA と類似した大動脈中膜炎を呈する梅毒を鑑別するため、梅毒感染の有無についての情報提供も依頼した。

①班員へのアンケートでは4例の情報が寄せられ、C-GCA with EECI の可能性がある症例が2例、頭蓋内外の頸動脈分枝には血管病変を有さず、大型血管にのみ病変を有するGCA (extracranial GCA: EC-GCA) と考えられる症例が2例であった。②剖検輯報の検索では、C-GCA with EECI の可能性がある症例が1例、EC-GCA と考えられる症例が8例であった。③文献・学会・研究会における症例報告の検索では、C-GCA with EECI の可能性がある症例はなく、EC-GCA と考えられる症例は4例あった。

2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴

旭川医科大学で2000年から2017年までに生検されたOMAAV病変34例、および対照症例として慢性副鼻腔炎32例、慢性中耳炎5例、喉頭肉芽腫10例、計81症例、206プレパラートを解析対象とした。二重盲検法にて、下記の組織学的パラメーターについて評価した。

<組織学的パラメーター>

半定量評価 (0~3 の4段階) : ①びらん、②浮腫、③炎症細胞浸潤全体、④線維化、

⑤リンパ球浸潤、⑥好中球浸潤、⑦好酸球浸潤、⑧形質細胞浸潤、⑨マクロファージ浸潤

定性評価 (0=なし、1=あり) : ①表層の壊死物、②小血管壁の炎症細胞浸潤、③血管内皮へのアンカリング、④肉芽腫形成、⑤筋性動・静脈の閉塞、⑥筋性動静脈の血管炎、⑦小血管増生、⑧不整な血管増生、⑨肉芽様隆起性病変

定量評価 : ①壊死物の厚み、②ラッセル小体の強拡大1視野あたりの数

記述 : ①線維化のパターン、②被覆上皮の種類、③主な浸潤細胞

AAV とそれ以外の病変の間で、筋性動・静脈炎の有無、筋性動・静脈の閉塞の有無 (AAV > その他)、浮腫、好酸球浸潤、形質細胞浸潤 (AAV < その他) の各パラメーターで統計学的に有意差を認めた。

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て、組織画像 (PAN の皮膚病変5例、皮膚動脈炎14例) を入手した。

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。引き続き、ウェブ版血管炎病理アトラスの普及に努める。

2. 1) GCA の大型血管病変

本邦において、病理組織学的に確認しうるC-GCA with EECI は複数例ある可能性がある。今後、倫理審査を経た上で、病理組織標本を入手し、その組織像を検討する予定である。

2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴

今後、パラメーターを検出するトレーニングサンプルと検出したパラメーターを評価するテストサンプルを設定し、OMAAV の鑑別に有用なバイオマーカーとなりうる組織学的パラメーターを確立する計画である。

3) PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違

人工知能を用いた画像識別により、両者が鑑別可能性かどうか、検証を実施する予定である。

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) 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* 39(4): e257-e262, 2018.
- 2) 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* 138(4): 328-330, 2018.
- 3) Nishioka Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. CD1d-restricted type II NKT cells reactive with endogenous hydrophobic peptides. *Front Immunol* 9: 548, 2018.
- 4) Mori A, Nishioka Y, Yamada M, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Honma N, Moriyama T, Ishizu A. Brain-derived neurotrophic factor induces angiogenin secretion and nuclear translocation in human umbilical vein endothelial cells. *Pathol Res Pract* 214(4): 521-526, 2018.
- 5) Shida H, Hashimoto N, Kusunoki Y, Hattanda F, Ogawa Y, Hayashi T, Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Anti-neutrophil extracellular trap antibody in a patient with relapse of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a case report. *BMC Nephrol* 19(1): 145, 2018.
- 6) 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* 57(18): 2739-2745, 2018.
- 7) Nishioka Y, Sonoda T, Shida H, Kusunoki Y, Hattanda F, Tanimura S, Uozumi R, Yamada M, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. Detection of autoreactive type II NKT cells: a pilot study of comparison between healthy individuals and patients with vasculitis. *Cytometry A* 93(11): 1157-1164, 2018.
- 8) Morita S, Nakamaru Y, Nakazawa D, Suzuki M, Hoshino K, Fukuda A, Hattanda F, Kusunoki-Watanabe K, Tomaru U, Ishizu A, et al. The diagnostic and clinical utility of the myeloperoxidase-deoxyribonucleic acid complex as a biomarker in otitis media with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Otol Neurotol* 40(2):e99-e106, 2019.
- 9) Tomaru U, Konno S, Miyajima S, Kimoto R, Onodera M, Kiuchi S, Murata S, Ishizu A, et al. Restricted Expression of the Thymoproteasome Is Required for Thymic Selection and Peripheral Homeostasis of CD8<sup>+</sup> T Cells. *Cell Rep* 26(3): 639-651.e2, 2019.
- 10) Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 15(2): 91-101, 2019.
- 11) Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sugiyama H, Sada KE, Muso E, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Kobayashi M, Saito T, Ito T, Hirawa N, Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, et al. Histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a nationwide Japanese prospective 2-year follow-up cohort study. *Clin Exp Nephrol* 23(3): 387-394, 2019.
- 12) Kawauchi M, Watanabe T, Hattori T, Suzuki A, Ishizu A, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis mimicking peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *Sand J Rheumatol* 48(2): 171-172, 2019.

- 13) Masuda S, Nonokawa M, Futamata E, Nishibata Y, Iwasaki S, Tsuji T, Hatanaka, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Kawakami T, Atsumi T, Ishizu A. The formation and disordered degradation of neutrophil extracellular traps in necrotizing lesions of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Am J Pathol* 189(4): 839-846, 2019.
- 14) Watanabe T, Marumo Y, Ishizu A. Retinal vasculitis in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* (in press)
- 15) Hattanda F, Nakazawa D, Watanabe-Kusunoki K, Kusunoki Y, Shida H, Masuda S, Nishio S, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. The presence of anti-neutrophil extracellular trap antibody in patients with microscopic polyangiitis. *Rheumatology* (in press)
- 16) 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, et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Japan: A nationwide, prospective cohort study. *J Rheumatol* 45(4):521-528, 2018.
- 17) Harigai M, Nagasaka K, Amano K, Bando M, Dobashi H, Kawakami T, et al. 2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* 13:1-29, 2018.
- 18) 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* 47(6): 509-510, 2018.
- 19) Morishima T, Mizutani Y, Takahashi T, Miyazaki T, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) with vasculitis. *J Dermatol* 45(5): e98-e99, 2018.
- 20) Hattori Y, Miyazaki T, et al. Subcutaneous nodule at the sacral region as a rare skin manifestation of dialysis-related amyloidosis. *Ther Apher Dial* 22(6): 674-676, 2018.
- 21) Watanabe T, Kanda M, Fukaya S, Ogawa Y, et al. Rapidly progressive glomerulonephritis caused by overlap syndrome of IgG4-related tubulointerstitial nephritis and myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated necrotizing glomerulonephritis. *Clin Exp Rheumatol* 36 Suppl 111(2): 172-173, 2018.
- 22) Omoteyama K, Sato T, Arito M, Sato M, Suematsu N, Kurokawa MS, et al. Effects of salazosulfapyridine on the profile of cell surface proteins, revealed by biotinylation of cell surface proteins and 2-dimensional electrophoresis. *Biochim Biophys Acta* 18: 30074-30078, 2018.
- 23) Tsuno H, Arito M, Suematsu N, Sato T, Hashimoto A, Matsui T, Omoteyama K, Sato M, Okamoto K, Tohma S, Kurokawa MS, et al. A proteomic analysis of serum-derived exosomes in rheumatoid arthritis. *BMS Rheumatology* 2: 35, 2018.
- 24) Fukunaga M, Nagahama K, Aoki M, Shimizu A, Hara S, Matsunaga A, Muso E, et al. Membranous nephropathy-like apolipoprotein E deposition disease with apolipoprotein E Toyonaka (Ser197Cys) and a homozygous apolipoprotein E2/2. *Case Rep Nephrol Dial* 8(1): 45-55. 2018.
- 25) Handa T, Kakita H, Tateishi Y, Endo T, Suzuki H, Katayama T, Tsukamoto T, Muso E. The features in IgA-dominant infection-related glomerulonephritis distinct from IgA nephropathy: a single-center study. *Clin Exp Nephrol* 22(5): 1116-1127, 2018.
- 26) Hirashima H, Komiya T, Toriu N, Hara S, Matsunaga A, Saito T, Muso E. A case of nephrotic syndrome showing contemporary presence of apolipoprotein E2 homozygote glomerulopathy and membranous nephropathy-like findings modified by apolipoprotein E Toyonaka. *Clin Nephrol Case Stud* 6: 45-51. 2018.
- 27) Yagita M, Hata S, Miyata H, Kakita H, Tsukamoto T, Muso E, et al. Systemic lupus erythematosus associated with ovarian cancer. *Intern Med* 58(5): 731-735, 2019.
- 28) 川上民裕. 新ガイドラインからみる血管炎の全体像・診療アルゴリズム. *日本皮膚免疫アレルギー学会雑誌*: 98-105, 2018.
- 29) 中村晃一郎, 岩田 洋平, 浅井 純, 川上民裕 ほか. ベーチェット病の皮膚粘膜病変診療ガイドライン. *日本皮膚科学会雑誌*: 2087-2101, 2018.



- 30) 川上民裕. 血管炎に伴う皮膚潰瘍 膠原病・血管炎に伴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 2018: 237-242, 2018.
- 31) 日本臨牀「血管炎 (第2版)」基礎と臨床のクロストーク 76 (増刊号6) 2018.

#### I. 総論

石津明洋. 厚生労働省難治性血管炎調査研究班; 血管炎病理アトラスと血管炎病理診断コンサルテーションシステム. 64-70.

#### III. 中型血管炎 川崎病

大原関利章, 高橋 啓. 川崎病血管炎の病理組織学的特徴と病態. 174-178.

#### III. 中型血管炎 結節性多発動脈炎

池田栄二. 疫学, 病理, 病態. 204-207.

#### IV. 小型血管炎 顕微鏡的多発血管炎

岩崎沙理, 石津明洋. 顕微鏡的多発血管炎の病理・病態. 220-225.

#### IV. 小型血管炎 多発血管炎性肉芽腫症

菅野祐幸ほか. 病理・病態. 245-248.

#### IV. 小型血管炎 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

倉田美恵. 病理. 264-267.

#### IV. 小型血管炎 ANCA 関連血管炎; 専門領域の視点から

武曾恵理. 腎臓内科. 326-332.

川上民裕. 皮膚科. 348-354.

#### VII. 推定病因を有する血管炎

村井達哉, 齋藤一之, 高橋 啓. 梅毒関連血管炎. 439-443.

#### VIII. 最新の研究トピックス 基礎研究の進歩

宮崎龍彦ほか. 巨細胞性動脈炎における Galectin-3 の病理学的・臨床病理学的意義. 456-460.

楠 由宏, 石津明洋. MPO-ANCA 関連血管炎における PAD 阻害薬による NETs 形成阻害. 483-487.

小川弥生. ANCA 関連血管炎における小血管炎と尿細管間質病変. 514-519.

小川弥生. ANCA 関連血管炎における小血管炎と尿細管間質病変. 514-519.

#### VIII. 最新の研究トピックス 臨床研究の進歩

石津明洋. ANCA 関連血管炎の治療反応性子測に関する遺伝子発現プロファイルの検討. 582-586.

石津明洋. ANCA 関連血管炎 (AAV) の壊死性病変部における好中球細胞外トラップ (NETs) の存在と病的意義. 第107回日本病理学会総会, 札幌, 2018.

active crescents for an appropriate treatment. ASN Kidney Week, San Diego, 2018.

- 2) Wester Trejo MAC, Van Daalen EE, Wolterbeek R, Ferrario F, Joh K, Noël LH, Ogawa Y, et al. Differences in Renal Histopathology between PR3-ANCA-Associated Vasculitis and MPO-ANCA-Associated Vasculitis. ASN Kidney Week, San Diego, 2018.

- 3) Kobayashi T, Ogawa Y, et al. Utility of the Modified Berden's histological classification of ANCA vasculitis for a choice of immunosuppressive therapy. ASN Kidney Week, San Diego, 2018.

- 4) 石津明洋. 血管炎病理診断コンサルテーションシステム. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会特別企画シンポジウム「病理学的視点から考えるリウマチ性疾患」東京, 2018.

- 5) 石津明洋. 血管病理から考えるリウマチ性疾患. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム「病理学的視点から考えるリウマチ性疾患」東京, 2018.

- 6) 石津明洋. 血管炎の病理診断のポイント. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会 MTE, 東京, 2018.

- 7) 魚住 諒, 益田紗季子, 西端友香, 谷村 瞬, 中沢大悟, 外丸詩野, 石津明洋. 免疫グロブリン製剤は好中球細胞外トラップ (NETs) の形成抑制を介して MPO-ANCA 関連血管炎 (MPO-AAV) の発症を抑制する. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 2018.

- 8) 第107回日本病理学会総会ワークショップ「病原性自己抗体と腎・血管障害」(座長: 高橋 啓, 池田栄二) 札幌, 2018.

小川弥生: 抗 GBM 抗体糸球体腎炎の免疫学的機序と病理

鬼丸満穂: IgA 免疫複合体と IgA 血管炎

倉田美恵ほか: ループス腎炎と血管炎:

ISN/RPS 分類概説と腎炎関連自己抗体

石津明洋. ANCA と ANCA 関連血管炎

宮崎龍彦ほか: 抗リン脂質抗体と抗リン脂質抗体症候群

- 9) 益田紗季子, 野々川菜佑, 西端友香, 岩崎沙理, 辻 隆裕, 田中 敏, 外丸詩野, 川上民裕, 石津明洋. ANCA 関連血管炎 (AAV) の壊死性病変部における好中球細胞外トラップ (NETs) の存在と病的意義. 第107回日本病理学会総会, 札幌, 2018.

## 2. 学会発表

- 1) Ogawa Y, et al. A proposal of modified Berden's Classification of ANCA-associated glomerulonephritis focusing on a proportion of

- 10) 魚住 諒, 井口理彩, 益田紗季子, 西端友香, 谷村 瞬, 中沢大悟, 外丸詩野, 石津明洋. 免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) は好中球細胞外トラップ (NETs) の抑制により MPO-ANCA 関連血管炎の発症を抑制する. 第 107 回日本病理学会総会, 札幌, 2018.
- 11) 吉崎 歩, 浅井 純, 石井貴之, 岩田洋平, 内山明彦, 岡村 賢, 小川陽一, 川上民裕ほか. ガイドラインに基づいた膠原病・血管炎に伴う皮膚潰瘍の診療「ガイドラインから学ぶ創傷・褥瘡・熱傷の治療の基本と update」第 117 回日本皮膚科学会総会, 広島, 2018.
- 12) 川上民裕. 血管炎診断のコツ. 第 48 回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 奈良, 2018.
- 13) 小川弥生ほか. ANCA 関連腎炎の組織所見と予後: 間質の炎症細胞浸潤は ANCA 関連腎炎の腎予後を予測する. 第 61 回日本腎臓学会総会, 新潟, 2018.
- 14) 小川弥生ほか. 治療選択を考慮した ANCA 関連腎炎新組織分類の提案: 活動性半月体形成率が治療反応性を予測する. 第 61 回日本腎臓学会総会, 新潟, 2018.
- 15) 小林高久, 湯村和子, 城 謙輔, 小川弥生ほか. ANCA 関連腎炎の新組織分類を用いた治療方針の検討. 第 61 回日本腎臓学会総会, 新潟, 2018.
- 16) 黒川真奈絵. 2D-DIGE を用いた自己免疫疾患のバイオマーカーおよび薬剤の新規作用の探索. 第 69 回日本電気泳動学会総会, 相模原, 2018.
- 17) 森田 元, 鈴木洋行, 林 綾乃, 櫻木 実, 平井大輔, 垣田浩子, 遠藤知美, 井村嘉孝, 武曾惠理ほか. IgA 型抗糸球体基底膜腎炎を合併した全身性エリテマトーデスの一例. 第 48 回日本腎臓学会西部学術大会, 徳島, 2018.
- 18) 林 綾乃, 櫻木 実, 平井大輔, 森田 元, 垣田浩子, 遠藤知美, 鈴木洋行, 武曾惠理ほか. 消化管出血を契機に診断された多発血管炎肉芽腫症の一例. 第 48 回日本腎臓学会西部学術大会, 徳島, 2018.

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
VC009	50	男	関節痛と四肢の紅斑・紫斑 MDS が判明 皮膚生検で血管炎の所見 MPA/CA?	Leukocytoclastic vasculitis (LCV) c/w MDS-associated vasculitis	Leukocytoclastic vasculitis (LCV) c/w MDS-associated vasculitis
VC010	14	男	左片麻痺で発症した多発性脳梗塞 減圧のため切除した右前頭葉標本中に 血管病変あり PCNSV?	Subintimal dissection of arteries	Intracranial artery dissection (IAD)
VC011	36	女	再燃を繰り返す両下肢の浮腫に対して皮膚生検 LCV/CA/血栓性静脈炎/うっ滞性皮膚炎?	LCV	LCV
VC012	59	男	RA の症例 両肺に結節 PR3-ANCA 軽度高値 (6.5 IU/ml) 肺切除生検 リウマチ結節/GPA?	Rheumatoid nodule, likely Indefinite for GPA	Rheumatoid nodule, likely Indefinite for GPA
VC013	29	女	下腿難治性皮膚潰瘍からの生検 血管炎?	c/w Livedo vasculopathy Indefinite for vasculitis	c/w Livedo vasculopathy Indefinite for vasculitis
VC014	6	男	画像上、毛細血管レベルの障害が示唆される 繰り返す中枢神経系の発作があり、脳生検 血管炎?	Meningo-encephalitis Indefinite for vasculitis	Meningo-encephalitis Indefinite for vasculitis
VC015	80	男	発熱と腰痛 CRP 15 mg/dl ANCA 陰性 画像上、左腎盂尿管不整形壁肥厚 後腹膜軟部組織を生検 PAN/AAV?	Suspicious of but indefinite for arteritis	Suspicious of but indefinite for arteritis
VC016	64	女	抗核抗体 x640 喘息あり ANCA 陰性 下腿難治性皮膚潰瘍からの生検 SLE/EGPA?	Indefinite for vasculitis	Indefinite for vasculitis
VC017	66	女	上下肢のしびれ 発熱 体重減少 炎症反応 側頭動脈、筋生検を行うも、診断確定せず 症状強く、PSL 50mg で治療 治療反応性良好 PAN/GCA?	Suspicious of GCA	Suspicious of GCA Disorder of peripheral nerves
VC018	74	男	微熱 皮疹 眼窩の腫脹発赤 CRP > 10mg/dl ANCA 陰性 側頭動脈生検で血管炎 皮膚生検で静脈炎 GCA?	Temporal artery: Vasculitis, NOS  Skin: Phlebitis	Temporal artery: GCA, compatible  Skin: Phlebitis
VC019	68	女	RA の症例 両下腿浮腫と疼痛 CRP 高値 筋逸脱酵素の上昇なし PET-CT で両下腿筋群に FDG 集積 筋生検 Rheumatoid vasculitis?	Necrotizing arteritis, c/w Rheumatoid vasculitis	Necrotizing arteritis, c/w Rheumatoid vasculitis
VC020	49	男	左難聴・耳閉感 CRP 高値 ANCA 陰性 頭部 CT で頭蓋骨内腫瘍と肥厚性硬膜炎 頭蓋骨内腫瘍生検	Granulation tissue with SVV, suspicious of OMAAV	Granulation tissue with extravasation, suspicious of OMAAV

資料 1-1. GCA の大型血管病変に関する調査：班員への依頼

平成 30 年 6 月 29 日

厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班並びに  
AMED 難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究班  
班員各位

平素よりお世話になっております。

さて、私ども難治性血管炎に関する調査研究班臨床病理分科会では、巨細胞性動脈炎（GCA）における大動脈病変の特徴を明らかにし、高安動脈炎（TAK）の大動脈病変との異同を検討することとし、当該症例の収集をすすめております。

今回、両研究班班員の先生方にも情報提供をお願いするため当該症例の有無を把握する調査票を作成しましたので、お手数でもお目通しいただき、GCA の大動脈病変について検索可能な組織標本が作製されている症例をお持ちの場合は、調査票に必要事項をご記入の上、ご送付くださいますようお願い申し上げます。

今回ご提供いただいた情報に基づき、私どもの検討対象症例と判断させていただいた場合には、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に沿った所定の倫理審査を済ませたうえで、改めて未染組織標本の分与をお願い申し上げます。

何卒、ご協力のほど、お願い申し上げます。

厚生労働省科学研究費補助金

難治性血管炎に関する調査研究班

臨床病理分科会

菅野祐幸

臨床病理分科会長

石津明洋



手術実施施設 A. 自施設  
B. 他施設 ( )  
標本番号 ( )

5. GCA の診断について

a. 筋性動脈の生検標本で診断されている

生検時患者年齢 ( 才)  
GCA 病変を有する血管 ( )  
生検実施施設 A. 自施設  
B. 他施設 ( )  
標本番号 ( )

b. 組織学的な診断はなされていないが、PET 等の画像診断による  
病変分布の確認等から臨床的になされている

診断時患者年齢 ( 才)  
検査法 ( )

6. 梅毒感染検査について

- a. 施行済み 検査法 (STS 等): ( )  
A. 陰性 B. 陽性  
b. 未施行  
c. 不明

ご協力、有り難うございました。

ご記入者: \_\_\_\_\_

ご連絡先: e-mail: \_\_\_\_\_ Tel: \_\_\_\_\_

調査票送付先:

〒390-8621  
松本市旭 3-1-1  
信州大学医学部病理組織学教室  
菅野祐幸宛  
e-mail: [hirokan@shinshu-u.ac.jp](mailto:hirokan@shinshu-u.ac.jp)  
Tel: 0263-37-2607; Fax: 0263-37-2609

# 【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

国際協力分科会報告

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 京都府立医科大学研究開発・質管理向上統合センター・講師  
川上 民裕 東北医科薬科大学皮膚科学教室・主任教授  
河野 肇 帝京大学医学部内科学講座・教授  
田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科・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  
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

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  
岸部 幹 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科・講師  
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  
柴田 茂 帝京大学医学部内科学講座腎臓研究室・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  
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。①DCVAS（原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための国際共同研究）、②RITAZAREM（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の有用性を評価する国際ランダム化比較試験）、③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、④結節性多発動脈炎のフェノタイプ解析を目的とした国際疫学研究、⑤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）。

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 (ACR/EULAR endorsed study to Development Classification and diagnostic criteria for primary systemic Vasculitis) :

①DCVAS に対して、本研究班から症例を登録する。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。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。②国際会議である Vasculitis Investigators Meeting に出席し、DCVAS に関する討議に参加し、班員で会議内容を共有する。③DCVAS 全登録症例を用いた臨床解析の提案を行う。

2) RITAZAREM (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 : 現在症例登録は終了し、試験実施中である。

3) PLV (Pulmonary Limited Vasculitis) : 昨年 2 班 (びまん性肺疾患に関する調査研究班と本難治性血管炎研究班) 合同で ANCA 陽性間質性肺炎の検討部会が結成された。その後 11 月、米国血管炎臨床研究コンソーシアム主催 Vasculitis Investigators Meeting において、日米から PLV として提案があり、国際的に International Multidisciplinary AAV-ILD Study Group (IM AIS) を結成し、研究を進めることが提唱された。そのため、国際共同研究としての枠組みを固めていく。

4) PAN 国際疫学研究 (結節性多発動脈炎のフェノタイプ解析) : トルコの研究者が中心となっている多国間の後ろ向き観察研究。2000 年～2017 年間に診断された EMEA の診断基準を満たす PAN を対象

とする。患者背景、臓器病変の内容、BVAS、DEI、FFS、検査値、治療内容、予後についての情報を収集する。各項目に関して、コホート全体での値/割合について記述統計を用いて示す。各評価項目について、HBV 感染有 vs 無、小児 vs 成人、皮膚型 vs 全身型、ADA2 欠損有 vs 無でカイ 2 乗検定、U 検定で比較する。さらに、クラスター解析を行い、PAN の新たなサブグループを同定する。

5) 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。

(倫理面への配慮)

倫理的妥当性は代表者が所属する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。

## C. 研究結果

1) DCVAS : ①2011 年 1 月から本研究が始まり、2017 年 12 月で症例登録は終了した。最終的に世界各国の 136 施設から、6991 症例が登録された。疾患の内訳は、GPA1023 例、MPA506 例、EGPA382 例、GCA1207 例、TAK670 例、PAN194 例などであった。本研究班からは 19 施設から 196 症例が登録された。②国際会議において、DCVAS の最終登録状況、現在行われている大血管炎分類基準作成方法について報告、討議された。会議の内容を報告し、情報を共有した。③本研究班から DCVAS データを用いた解析について提案を行った。

## DCVAS Final Participant Enrolment

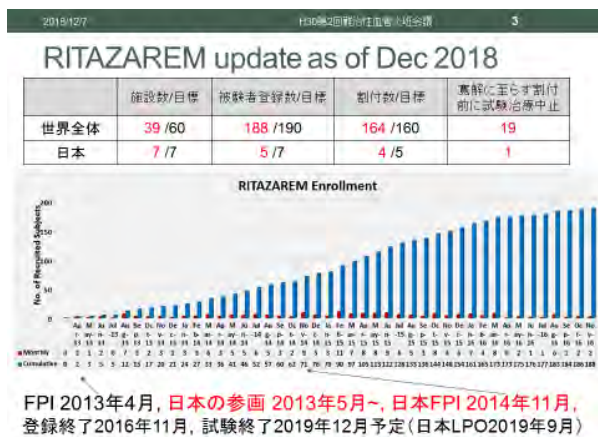
- 最終的に6,991症例が登録

Final 2018			
	Total sites	Total patients recruited	% patients recruited
Europe	71	4107	59%
North America	22	1497	21%
Other regions	43	1387	20%
<b>TOTAL</b>	<b>136</b>	<b>6991</b>	

日本	19施設(25か所)	196	2.8%
----	------------	-----	------

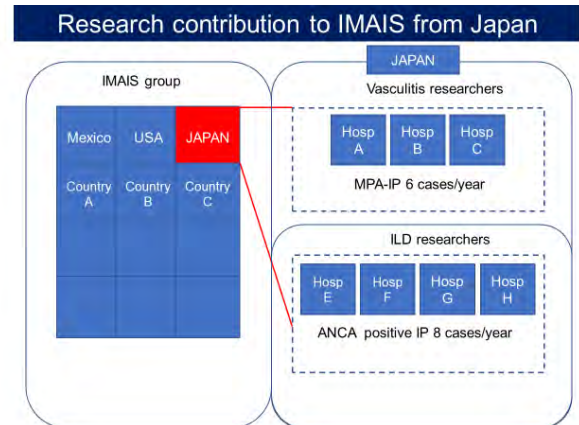
2) RITAZAREM: 2016年11月までに、世界9カ国39施設より188例の被験者が登録され、164例がランダム化ポイントに到達したため登録を終了した。日本からは7施設より5例(千葉大学3例、杏林大学2例)が登録され、4例がランダム化された(ランダム化前脱落1例)。日本から現時点までに4例に6事象の重篤有害事象報告を行った。2019年12月の試験終了に向け、今後も適正に試験実施を行う予定である。



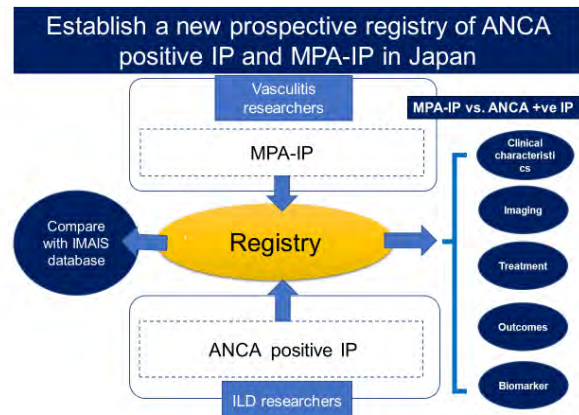
3) PLV: 2018年8月、東京でびまん性肺疾患班と血管炎班の合同主催により、Dr. Specks と Dr. Flores-Suarez を招請し、PLV working group 国際会議が開催され、IM AIS と共同で国際コホート研究を進めることが確認され、具体的な研究内容について議論された。同年10月、VCRC の主催によりシカゴで開催された Vasculitis Investigators' Meeting において、PLV working group と IM AIS の今後の共同研究の方向性が確認された。わが国での今後の研究方針は以下のよう

に確認された。

① IM AIS : びまん班4施設(東邦大学、自治医大、神奈川循環センター、浜松医大) + 血管炎班3施設(東京女子医大、順大、千葉大)) で prospective study に協力していく。びまん班は ANCA 陽性 IP で MPA 未発症の症例、血管炎班は ANCA 陽性 IP で MPA 発症例も含めて IM AIS に entry し、臨床、画像、病理、呼吸機能、治療、予後について国際的な地域差を検討する。



② PLV working group : MPA-IP と PLV を対象とし、びまん班と血管炎班が共同で前向きにエントリーし、臨床の特徴を比較することを目的とする。MPO-あるいは PR-3 ANCA 陽性 MPA-IP と PLV の2群 (MPA-IP, PLV, PR-3-IP and MPO-IP) における、胸部 CT 画像、病理像、予後)、治療戦略、サロゲート&バイオマーカー、病因を比較検討する。



4) PAN 国際疫学研究 : 2018年6月時点でトルコから67例、イギリスから47例、スロベニアから14例、千葉大学から22例の合計150例のデータを収

集。男：女＝89：61、発症年齢の中央値は37歳。23%は小児発症で、4例はHBV関連、7例はADA2欠損であった。皮膚型PANでは女性の割合が58%と高く（ $P=0.01$ ）、小児では成人と比べ皮膚病変を有する割合が高かった（100% vs 63%、 $P<0.01$ ）。多くの症例でステロイド＋シクロフォスファミドが投与され、21%で生物製剤が使用されていた。観察期間中央値が60カ月の集団で、再発は約半数に認められ、21例が死亡、うち6例が原病死であった。

5) V-PREG：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、プロトコル、同意書、質問事項等の日本語化をした。今後ウェブサイトの稼働に合わせ、V-PREG日本語化プロジェクトについて帝京大学において倫理申請を行う予定としている。また、日本人患者のリクルートを目的として、ウェブサイトとソーシャルメディアを活用することとした。

#### 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。今後はこの登録症例ならびに本分科会も参加した clinical vignette expert panel review の解析から各疾患の新たな分類・診断基準が作成されるが、わが国からも症例の登録がなされ、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。

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。

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 working group + IMAIS (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た。本コホート研究結果を統合することにより、我が国のANCA関連血管炎合併間質性肺炎の診断および治療に関する新たなエビデンスの構築に役立つことが期待される。

PAN 国際疫学研究に関しては、最近、スウェーデン、イタリア、トルコ、聖マリアンナ医科大学（9例）からの追加症例があった。今後は、それらの症例を加えたコホートで最終的な解析を行う予定となっており、より広い地域とさらに多くの症例数での解析が待たれる。

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、日本人患者のリクルートを目的としたウェブサイトとソーシャルメディアの活用、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。

#### 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。今後も、欧米で開催される会議等への参加により（Vasculitis investigator's meeting、他）、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。また、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

•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* 45(4):521-528, 2018.

•Watanabe H, Sada KE, Matsumoto Y, Harigai M, Amano K, Dobashi H, Fujimoto S, Usui J, Yamagata K, Atsumi T, Banno S, Sugihara T, Arimura Y, Matsuo S, Makino H; For Japan Research Committee of the Ministry of Health Labour, Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS) Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health Labour, Welfare of Japan: Association between reappearance of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Subgroup analysis of nationwide prospective cohort studies. *Arthritis Rheumatol* 70(10):1626-1633, 2018.

•Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sugiyama H, Sada KE, Muso E, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Kobayashi M, Saito T, Ito T, Hirawa N, Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, Arimura Y, Makino H, Matsuo S; Research Committee of Intractable Renal Disease and the Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of

Japan: Histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a nationwide Japanese prospective 2-year follow-up cohort study. *Clin Exp Nephrol* 23:387-394, 2019.

•Homma S, Bando M, Azuma A, Sakamoto S, Sugino K, Ishii Y, Izumi S, Inase N, Inoue Y, Ebina M, Ogura T, Kishi K, Kishaba T, Kido T, Gemma A, Goto Y, Sasaki S, Johkoh T, Suda T, Takahashi K, Takahashi H, Taguchi Y, Date H, Taniguchi H, Nakayama T, Nishioka Y, Hasegawa Y, Hattori N, Fukuoka J, Miyamoto A, Mukae H, Yokoyama A, Yoshino I, Watanabe K, on behalf of the Ministry of Health, Labour and Welfare, the Study Group on Diffuse Pulmonary Disorders, Scientific Research/Research on Intractable Diseases, and Japanese Respiratory Society : Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory investigation*, 56:268-291, 2018.

•Harigai M, Nagasaka K, Amano K, Bando M, Dobashi H, Kawakami T, Kishibe K, Murakawa Y, Usui J, Wada T, Tanaka E, Nango E, Nakayama T, Tsutsumino M, Yamagata K, Homma S, Arimura Y : 2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* 29(1):20-30, 2019.

•Nagasaka K, Harigai M, Hagino N, Hara A, Horita T, Hayashi T, Itabashi M, Ito S, Katsumata Y, Kawashima S, Naniwa T, Sada K, Nango E, Nakayama T, Tsutsumino M, Yamagata K, Homma S, Arimura Y : Systematic Review and Meta-analysis for 2017 Clinical Practice Guidelines of the Japan Research Committee for Intractable Vasculitis Syndrome of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for the Management of ANCA-associated Vasculitis. *Mod Rheumatol* 29(1):119-129, 2019.

・Suzuki A, Sakamoto S, Kurosaki A, Kurihara Y, Satoh K, Usui Y, Nanki T, Arimura Y, Makino H, Okada Y, Harigai M, Yamagata K, Sugiyama H, Dobashi H, Ishizu A, Tsuboi N, Usui J, Sada Ken-ei, Homma S: Chest high-resolution CT findings of microscopic polyangiitis: A Japanese first nationwide prospective cohort study. *AJR* 213:1-11, 2019

・Nawata K, Nakamura J, Ikeda K, Furuta S, Nakajima H, Ohtori S, Hagiwara S, Wako Y, Miura M, Kawarai Y, Sugano M, Yoshino K, Orita S, Inage K, Akazawa T: Transitional changes in the incidence of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients: focus on immunosuppressant agents and glucocorticoids. *Rheumatology (Oxford)* 57(5):844-849, 2018.

・Saku A, Furuta S, Hiraguri M, Ikeda K, Kobayashi Y, Kagami SI, Kurasawa K, Matsumura R, Nakagomi D, Sugiyama T, Umibe T, Watanabe N, Nakajima H: Longterm Outcomes of 188 Japanese Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *J Rheumatol* 45(8):1159-1166, 2018.

・藤元昭一、猪原登志子: ANCA 関連血管炎に対する血漿交換療法 (PEXIVAS 試験を含む)。日本臨床 76 巻増刊号 6「血管炎 (第 2 版) 臨床と基礎のクロストーク」、日本臨床社、東京、2018 年 pp603-607.

・田村直人. ANCA 関連血管炎の近年の疾患概念と分類. *ENTONI* 217:9-16, 2018

・田村直人. 多発血管炎性肉芽腫症 診断. 日本臨床 76 巻増刊号 6「血管炎 (第 2 版) 臨床と基礎のクロストーク」、日本臨床社、東京、2018 年 pp249-254.

・田村直人. 多発血管炎性肉芽腫症 治療. 日本臨床 76 巻増刊号 6「血管炎 (第 2 版) 臨床と基礎のクロストーク」、日本臨床社、東京、2018 年 pp255-260.

・有村義宏、針谷正祥、丸山彰一、本間 栄: ANCA

関連血管炎診療ガイドライン 2017. 日内会誌 107:741-745, 2018.

・猪原 登志子. 【血管炎(第 2 版)-基礎と臨床のクロストーク-】 最新の研究トピックス 臨床研究の進歩 ANCA 測定法(MPO-ANCA、PR3-ANCA)の現状と課題. 日本臨床 76 巻増刊 6 血管炎(第 2 版) Page569-575 (2018. 07)

・坂本 晋、本間 栄: 膠原病の血管病変とそのマネジメント-全身性血管炎における肺病変-. *リウマチ科* 59:487-494, 2018.

・坂本 晋、本間 栄: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症. *アレルギーの臨床* 38:741-744, 2018

・坂本 晋、鈴木亜衣香、本間 栄: ANCA 関連血管炎における肺病変. 日本臨床 (増) 血管炎 (第 2 版) :320-325, 2018.

・本間 栄: MPO-ANCA 陽性間質性肺炎 疫学・概念・病態. 日本臨床 (増) 血管炎 (第 2 版) :278-281, 2018.

・古田俊介: ANCA 関連血管炎の地域差. 日本臨床 76 巻増刊号 6「血管炎 (第 2 版) 臨床と基礎のクロストーク」、日本臨床社、東京、2018 年 pp543-547.

・山形美絵子、池田啓、古田俊介、中島裕史. 胸部 CT で診る顕微鏡的多発血管炎の肺病態. 日本臨床 76 巻増刊号 6「血管炎 (第 2 版) 臨床と基礎のクロストーク」、日本臨床社、東京、2018 年 pp562-568.

・河野肇: 国際臨床多施設共同研究の現況. 日本臨床 76 巻増刊号 6「血管炎 (第 2 版) 臨床と基礎のクロストーク」、日本臨床社、東京、2018 年 pp58-63.

・内田俊也、河野肇、浅子来美、菊地弘敏、本間文佳、豊城大悟、古西純子、奈倉倫人、山崎ちひろ、兒島憲一郎、藤垣嘉秀、鈴木和男: 全身性血管炎患者血清における抗モエシン抗体の臨床的意義、日本腎臓学会誌、2018 年、p424

## 2. 学会発表

・藤元昭一: 教育講演 1. 血管炎診療 Up to date.

第 61 回日本腎臓学会学術総会 2018.6 (新潟市)  
・石崎友梨、海老原尚、麻生久美子、新屋琴子、皆川明大、岩切太幹志、中川秀人、西園 隆三、菊池正雄、佐藤祐二、藤元昭一：異なる組織像を呈した ANCA 陽性ループス腎炎(LN)の 2 例。第 48 回日本腎臓学会西部学術大会 2018.9 (徳島)  
・猪原 登志子. 臨床研究の倫理と規制 指針と臨床研究法について. 第 61 回日本腎臓学会学術総会 2018.6 (新潟市)  
・河本 敏雄, 小笠原 倫大, 松下 雅和, 仲野 総一郎, 山中 健次郎, 山路 健, 田村 直人. 巨細胞

性動脈炎における側頭動脈の画像診断に関する検討. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2018.4 (東京)

・Homma S : Japanese Protocol for PLV Cohort. Pulmonary Limited Vasculitis (MPO-ANCA positive IP) Working Group Meeting, Tokyo, 2018.8

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

横断協力分科会報告

研究分担者 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：

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  
野澤 和久 順天堂大学医学部膠原病内科学講座・准教授

研究要旨

横断協力分科会は、本研究班の各分科会にて提唱されたガイドライン（GL）の評価及び意見を統合し、関係各分野の意見を求めることにより整合性のある診療GLの普及をバックアップすることを目的とする。ANCA 関連血管炎（AAV）のGLとしては、過去に血管炎症候群の診療GL（循環器病の診断と治療に関するGL、2006-2007年度合同研究班報告、JCS 2008）、AAVの診療GL（2014改訂版、厚労省研究班）、エビデンスに基づく進行性腎障害診療GL（2014、厚労省研究班）が本邦で策定されている。本年は昨年度に引き続き膠原病、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のとりまとめを行った。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、日本耳鼻科学会および日本皮膚科学会において、合同シンポジウムの開催を設定した。また、一般医および国民の血管炎に対する知識を広める目的で「あなたと一緒に考える高安動脈炎と巨細胞動脈炎（側頭動脈炎）の診療」、「血管炎の診断と治療の最新情報」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・啓蒙を目指す。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)

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日本循環器病学会による「血管炎症候群の診療ガイドライン (2017 年改訂版) をリンクした。

(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

「あなたと一緒に考える高安動脈炎と巨細胞動脈炎 (側頭動脈炎) の診療」の表題で 2018 年 9 月 2 日 (日) に東京駅オアゾにて市民公開講座を開催した。1) 高安動脈炎の診断と PET 検査、2) 巨細胞性動脈炎の診断と治療、3) 小児高安動脈炎の診断と治療、4) やりたいことをするためのセルフマネジメント等の講演が各領域の専門講師によって行なわれ、市民と共に活発な討議がなされた。

さらに、2018年2月16日（土）に「血管炎の診断と治療の最新情報」の表題にて福岡 ACU/アキュにて本年度2回目の市民公開講座が開催された。1) ANCA 関連血管炎、2) 結節性多発動脈炎、3) 高安動脈炎・巨細胞性動脈炎に加え、4) 小児の血管炎に関する講演が行われ、第1回目と同様に多数の市民が参加された。

### 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の表題にて各専門分野の講師による講演が行われた。

2) 第117回日本皮膚科学会総会  
2018年6月3日、シンポジウム4「内科医・小児科医・病理医を招いた血管炎シンポジウム」にて1) 皮膚動脈炎（皮膚型結節性多発動脈炎）の全国アンケート調査結果、2) 結節性多発動脈炎の診断・治療と皮膚病変、3) ANCA 関連血管炎の診断・治療と皮膚病変、4) 小児血管炎の診断・治療と皮膚病変、5) 血管炎診療の病理診断と皮膚病変の講演が行われた。

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の講演が行われた。

4) 第38回日本サルコイドーシス/肉芽種性疾患学会総会

2018年11月2-3日、「ANCA 関連血管炎診療の進歩—病変を中心に」のテーマにて1) オーバービューに引き続き、2) ANCA 関連血管炎の肺病変の画像診断、3) ANCA 関連血管炎の肺病理診断、4) 顕微鏡的多発血管炎における間質性肺炎、5) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の講演が行われた

5) 第38回日本川崎病学会学術集会  
2018年11月16日、シンポジウム1「小児期血管炎の急性期治療と長期管理—現状と今後の展望—」にて1) 小児血管炎のOverview、2) ANCA 関連血管炎、3) 小児高安動脈炎の診断と治療、4) 結節性多発動脈炎、5) 川崎病に対する急性期治療および6) 川崎病 遠隔管理の講演が行われた。

6) 第49回日本心臓血管学会学術総会  
2019年2月11日～13日に岡山コンベンションセンターにて「大型血管炎治療の最前線」のシンポジウムが開催された。

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、新たに日本循環器病学会による「血管炎症候群の診療ガイドライン（2017年改訂版）がリンクされ、一般向けに大動脈炎症候群の開設も行われた。

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、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

共同シンポジウム参照

#### H. 知的財産権の出現・登録状況

なし

# 【小兒血管炎研究】

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 東邦大学医学部病院病理学講座・教授

研究協力者：

鮎沢 衛 日本大学小児科・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 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座・講師

研究要旨 2017年度から小児血管炎研究体制が発足し、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いく。

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。

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、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. 2018年11月、本班、日本小児リウマチ学会、日本小児腎臓病学会、日本川崎病学会による合同シンポジウム「小児血管炎の急性期治療と長期管理—現状と今後の展望—」を開催した。
2. 高安動脈炎：
  - 1) 「高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査」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に関する調査票を作成し、大型血管炎コホート研究対象施設を中心に倫理委員会に諮り調査を開始した。

- 2) 大型血管炎全国疫学調査データを用いた小児期発症高安動脈炎症例の解析研究について計画した。
- 3) 患者会からの要望もあり、患者・保護者のみならず、学校社会などでも疾患の理解が得られるような疾患・治療説明書（パンフレット）の作成を計画した。

### 3. 小児結節性多発動脈炎(PAN)：

PAN 治療ガイドライン作成ワーキンググループへ参加した。

### 4. 川崎病：

- 1) 診断のてびきの改訂  
2018年4月から委員会を発足させ、診断基準あるいは診断の手引き改訂案について、メール審議および国際川崎病シンポジウム、日本川崎病学会会期中に委員会を開催し改訂作業を進めた。2019年3月、委員による改定案が決定され、4月日本川崎病学会運営委員会、本班、日本川崎病研究センターでの審議を経て最終決定される予定である。
- 2) 2018年11月、川崎病の子供をもつ親の会主催、市民公開講座に本班が後援した。

### 5. 小児 ANCA 関連血管炎：

- 1) 血管炎症候群治療の手引き作成にあたり 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。
- 2) 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

### G. 研究発表

### H. 知的財産権の出願・登録

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 30 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	Harigai M, Tsutsumino M, Takada H, Nagasaka K.	Molecular targeted therapies for microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis.	Korean J Intern Med.	[Epub ahead of print]	[Epub ahead of print]	2019
2	Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sugiyama H, Sada KE, Muso E, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Kobayashi M, Saito T, Ito T, Hirawa N, Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, Arimura Y, Makino H, Matsuo S; Research Committee of Intractable Renal Disease and the Research Committee of Intractable Vasculitis, Syndrome of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.	Histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a nationwide Japanese prospective 2-year follow-up cohort study.	Clin Exp Nephrol.	23(3)	387-394	2019
3	Harigai M, Nagasaka K, Amano K, Bando M, Dobashi H, Kawakami T, Kishibe K, Murakawa Y, Usui J, Wada T, Tanaka E, Nango E, Nakayama T, Tsutsumino M, Yamagata K, Homma S, Arimura Y.	2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis.	Mod Rheumatol.	29(1)	20-30	2019
4	Nagasaka K, Harigai M, Hagino N, Hara A, Horita T, Hayashi T, Itabashi M, Ito S, Katsumata Y, Kawashima S, Naniwa T, Sada KE, Nango E, Nakayama T, Tsutsumino M, Yamagata K, Homma S, Arimura Y.	Systematic review and meta-analysis for 2017 clinical practice guidelines of the Japan research committee of the ministry of health, labour, and welfare for intractable vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis.	Mod Rheumatol.	29(1)	119-129	2019
5	Watanabe H, Sada KE, Matsumoto Y, Harigai M, Amano K, Dobashi H, Fujimoto S, Usui J, Yamagata K, Atsumi T, Banno S, Sugihara T, Arimura Y, Matsuo S, Makino H; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis, and the Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.	Association Between Reappearance of Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody and Relapse in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Subgroup Analysis of Nationwide Prospective Cohort Studies.	Arthritis Rheumatol.	70(10)	1626-1633	2018
6	Harigai M.	Can genetic studies predict treatment response in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis?	Int J Rheum Dis.	増刊 1	95-99	2019
7	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.	45(4)	521-528	2018



8	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	39(4)	e257-e262	2018
9	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	138(4)	328-330	2018
10	Nishioka Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A.	CD1d-restricted type II NKT cells reactive with endogenous hydrophobic peptides.	Front Immunol	9	548	2018
11	Mori A, Nishioka Y, Yamada M, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Honma N, Moriyama T, Ishizu A.	Brain-derived neurotrophic factor induces angiogenic secretion and nuclear translocation in human umbilical vein endothelial cells.	Pathol Res Pract	214(4)	521-526	2018
12	Shida, H, Hashimoto N, Kusunoki Y, Hattanda F, Ogawa Y, Hayashi T, Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A.	Anti-neutrophil extracellular trap antibody in a patient with relapse of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a case report.	BMC Nephrol	19(1)	145	2018
13	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	57(18)	2739-2745	2018
14	Nishioka Y, Sonoda T, Shida H, Kusunoki Y, Hattanda F, Tanimura S, Uozumi R, Yamada M, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A.	Detection of autoreactive type II NKT cells: a pilot study of comparison between healthy individuals and patients with vasculitis.	Cytometry A	93(11)	1157-1164	2018
15	Morita S, Nakamaru Y, Nakazawa D, Suzuki M, Hoshino K, Fukuda A, Hattanda F, Kusunoki-Watanabe K, Tomaru U, Ishizu A, Homma A.	The diagnostic and clinical utility of the myeloperoxidase-deoxyribonucleic acid complex as a biomarker in otitis media with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.	Otol Neurotol	40(2)	e99-e106	2019
16	Tomaru U, Konno S, Miyajima S, Kimoto R, Onodera M, Kiuchi S, Murata S, Ishizu A, Kasahara M.	Restricted expression of the thymoproteasome is required for thymic selection and peripheral homeostasis of CD8+ T Cells.	Cell Rep	26(3)	639-651e2	2019
17	Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A.	Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis.	Nat Rev Rheumatol	15(2)	91-101	2019

18	Kawauchi M, Watanabe T, Hattori T, Suzuki A, Ishizu A, Jodo S.	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis mimicking peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified.	Sand J Rheumatol			in press
19	Watanabe T, Marumo Y, Ishizu A.	Retinal vasculitis in primary Sjögren's syndrome.	Rheumatology (Oxford)			in press
20	Masuda S, Nonokawa M, Futamata E, Nishibata Y, Iwasaki S, Tsuji T, Hatanaka, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Kawakami T, Atsumi T, Ishizu A.	Formation and disordered degradation of neutrophil extracellular traps in necrotizing lesions of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.	Am J Pathol			in press
21	Hattanda F, Nakazawa D, Watanabe-Kusunoki K, Kusunoki Y, Shida H, Masuda S, Nishio S, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A.	The presence of anti-neutrophil extracellular trap antibody in patients with microscopic polyangiitis.	Rheumatology (Oxford)			in press
22	西岡佑介, 石津明洋	自己血管内皮細胞反応性 type II NKT 細胞の血管炎における役割	医学のあゆみ	265 (4)	273-277	2018
23	山田真衣, 石津明洋	抗ホスファチジルセリン-プロトロンビン複合体抗体による血栓症モデル	リウマチ科	59 (5)	542-546	2018
24	石津明洋	特集「膠原病の病理—今日的視点から—」総論：膠原病の病態形成メカニズムと最新治療 自己寛容破綻と自己抗体産生のメカニズム	病理と臨床	36 (6)	514-517	2018
25	益田紗季子, 石津明洋	薬剤起因性自己免疫疾患における NETs の関与	リウマチ科	61 (1)	64-68	2019
26	1) Mimori T, Harigai M, Atsumi T, Fujii T, Kuwana M, Matsuno H, Momohara S, Takei S, Tamura N, Takasaki Y, Yamamoto K, Ikeuchi S, Kushimoto S, Koike T.	Safety and effectiveness of iguratimod in patients with rheumatoid arthritis: Final report of a 52-week, multicenter postmarketing surveillance study	Mod Rheumatol	29 (2)	314-323	2019
27	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	45 (4)	521-528	2018
28	Hirai T, Ikeda K, Tsushima H, Fujishiro M, Hayakawa K, Yoshida Y, Morimoto S, Yamaji K, Takasaki Y, Takamori K, Tamura N, Sekigawa I	Circulating plasma microRNA profiling in patients with polymyositis/dermatomyositis before and after treatment: miRNA may be associated with polymyositis/dermatomyositis	Inflamm Regen	8	38	2018

29	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	28(2)	308-312	2018
30	Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sugiyama H, Sada KE, Muso E, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Kobayashi M, Saito T, Ito T, Hirawa N, Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, Arimura Y, Makino H, Matsuo S	Research Committee of Intractable Renal Disease and the Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a nationwide Japanese prospective 2-year follow-up cohort study	Clin Exp Nephrol	23(3)	387-394	2019
31	Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Mimori T, Ryu J, Takei S, Takeuchi T, Tanaka Y, Takasaki Y, Yamanaka H, Yoshizawa Y, Chinen I, Nakao T, Koike T	Safety and effectiveness of abatacept in Japanese non-elderly and elderly patients with rheumatoid arthritis in an all-cases post-marketing surveillance	Mod Rheumatol	25(	1-9	2018
32	Matsushita M, Tamura N, Ogasawara M, Tada K, Yamaji K, Takasaki Y	The Association of Anti-Aminoacyl-Transfer Ribonucleic Acid Synthetase Antibodies in Patients With Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease	Arch Rheumatol	33(1)	26-32	2018
33	Oku K, Atsumi T, Akiyama Y, Amano H, Azuma N, Bohgaki T, Asanuma YF, Horita T, Hosoya T, Ichinose K, Kato M, Katsumata Y, Kawaguchi Y, Kawakami A, Koga T, Kohsaka H, Kondo Y, Kubo K, Kuwana M, Mimori A, Mimori T, Mimura T, Murakami K, Nakano K, Nakayamada S, Ogishima H, Ohmura K, Saito K, Sano H, Shibuya M, Takahashi Y, Takasaki Y, Takeuchi T, Tamura N, Tanaka Y, Tsuboi H, Tsunoda S, Yukawa N, Yamakawa N, Yamamoto K, Sumida T	Evaluation of the alternative classification criteria of systemic lupus erythematosus established by Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)	ModRheumatol	28(4)	642-648	2018
34	Nakaoka Y.	Response to: 'Aortic ulceration in a tocilizumab-treated patient with Takayasu arteritis' by Liebling et al	Ann Rheum Dis.			2018
35	Kim KH, Nakaoka Y, Augustin HG, Koh GY.	Myocardial Angiotensin-1 Controls Atrial Chamber Morphogenesis by Spatiotemporal Degradation of Cardiac Jelly.	Cell Reports	23	2455-2466	2018
36	Terao C, Yoshifuji H, Matsumura T, Naruse TK, Ishii T, Nakaoka Y, et al.	Genetic determinants and an epistasis of LILRA3 and HLA-B*52 in Takayasu arteritis.	Proc Natl Acad Sci U S A.	115(51)	13045-13050	2018
37	Park HS, Kim HZ, Park JS, Lee J, Lee SP, Kim H, Ahn CW, Nakaoka Y, Koh GY, Kang S.	Beta Cell-Derived Angiotensin-1 Regulates Insulin Secretion and Glucose Homeostasis by Stabilizing Islet Microenvironment.	Diabetes	68(4)	774-786	2019

38	中岡良和	高安動脈炎の治療（TAKT 試験結果を含めて）	日本臨牀	76(6)	112-119	2018
39	中岡良和	心不全の分子機序、炎症、サイトカイン	日本臨牀	76(9)	162-168	2018
40	中岡良和	高安動脈炎と巨細胞性動脈炎	日本臨牀	77(3)	522-530	2019
41	中岡良和	心筋-内皮細胞間クロストークによる心臓の発生・恒常性維持の制御機構-Neuregulin-1/ErbB シグナルを中心に	実験医学	37(5)	751-758	2019
42	藤元昭一	ANCA 関連血管炎、「腎泌尿器科における膠原病最前線」	腎臓内科・泌尿器科	9(3)	in press	2019
43	5. Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sugiyama H, Sada KE, Muso E, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Kobayashi M, Saito T, Ito T, Hirawa N, Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, Arimura Y, Makino H, Matsuo S	Histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a nationwide Japanese prospective 2-year follow-up cohort study.	Clin Exp Nephrol	23(3)	387-394	2019
44	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	Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Japan: A nationwide, prospective cohort study.	J Rheumatol	45(4)	521-528	2018
45	4. Watanabe H, Sada KE, Matsumoto Y, Harigai M, Amano K, Dobashi H, Fujimoto S, Usui J, Yamagata K, Atsumi T, Banno S, Sugihara T, Arimura Y, Matsuo S, Makino H	Association between reappearance of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Subgroup analysis of nationwide prospective cohort studies.	Arthritis Rheumatol	70(10)	1626-1633	2018
46	Ohnishi N, Fujieda Y, Hisada R, Nakamura H, Kato M, Oku K, Amengual O, Yasuda S, Atsumi T.	Efficacy of dual antiplatelet therapy for preventing recurrence of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome.	Rheumatology (Oxford)			in press
47	Hisada R, Kato M, Ohnishi N, Sugawara E, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Yasuda S, Atsumi T.	Antiphospholipid score is a novel risk factor for idiopathic osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus.	Rheumatology (Oxford)			in press
48	Kanda M, Atsumi T.	Thrombopoietin mimetics for systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibodies should be discussed separately.	Lupus			in press
49	Fujieda Y, Amengual O, Atsumi T.	Pathogenic role of antiphospholipid antibodies: an update.	Lupus			in press

50	Kato M, Hisada R, Atsumi T.	Clinical profiles and risk assessment in patients with antiphospholipid antibodies.	Expert Rev Clin Immunol.				in press
51	Harigai M, Nagasaka K, Amano K, Bando M, Dobashi H, Kawakami T, Kishibe K, Murakawa Y, Usui J, Wada T, Tanaka E, Nango E, Nakayama T, Tsutsumino M, Yamagata K, Homma S, Arimura Y.	2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis.	Mod Rheumatol	29	20-30		2019
52	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	45(4)		521-528	2018
53	Watanabe H, Sada KE, Matsumoto Y, Harigai M, Amano K, Dobashi H, Fujimoto S, Usui J, Yamagata K, Atsumi T, Banno S, Sugihara T, Arimura Y, Matsuo S, Makino H; For Japan Research Committee of the Ministry of Health Labour, Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS) Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health Labour, Welfare of Japan. :	Association between reappearance of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. : Subgroup Analysis of Nationwide Prospective Cohort Studies.	Arthritis Rheumatol	70(10)		1626-1633	2018
54	Shibata A, Kurasawa T, Okada Y, Chino K, Saito S, Okuyama A, Takei H, Sakai R, Kondo T, Amano K	Successful treatment with tocilizumab monotherapy for Takayasu arteritis developing during infliximab therapy in a patient with ulcerative colitis.	Mod Rheumatol Case Rep	2(2)		174-176	2018
55	城田 祐子(東北大学 大学院医学系研究科血液・免疫病学分野), 石井 智徳	【膠原病の血管病変とそのマネジメント】 膠原病に伴う血栓性微小血管障害(thrombotic microangiopathy:TMA) (解説/特集)	リウマチ科(0915-227X)	59(5)		525-529	2018
56	白井 剛志(東北大学 医学部血液免疫病学分野), 石井 智徳	【わかりやすい ANCA 関連血管炎性中耳炎(OMAAV)-早期診断と治療-】 全身疾患における ANCA 測定の意義 (解説/特集)	ENTONI (1346-2067)	217		17-22	2018
57	石井 智徳(東北大学病院 臨床研究推進センター)	【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 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(解説/特集)	日本臨床 (0047-1852) 動脈・静脈の疾患(下)	75 増刊 5		978-983	2017
58	石井 智徳(東北大学病院 臨床研究推進センター)	【アレルギー領域における生物学的製剤の意義(Omalizumab と Mepolizumab)】 EGPA に対するオマリズマブおよびメポリズマブによる治療(解説/特集)	アレルギーの臨床 (0285-6379)	37(8)		725-728	2017
59	石井 智徳(東北大学病院 臨床研究推進センター)	【リウマチ診療における薬の副作用とその対策】 メトトレキサート(血球減少) (解説/特集)	リウマチ科 (0915-227X)	54(4)		391-396	2015

60	石井 智徳(東北大学病院 臨床研究推進センター)	【膠原病に伴う循環器疾患】 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症に対する免疫抑制療法 その効果と予後について(解説/特集)	呼吸と循環 (0452-3458)	63(11)	1073-1079	2015
61	Shirai T, Shirota Y, Fujii H, Ishii T, Harigae H.	Four distinct clinical phenotypes of vasculitis affecting medium-sized arteries.	Scand J Rheumatol.	23	1-7	2019
62	Terao C, Yoshifuji H, Matsumura T, Naruse TK, Ishii T et a	Genetic determinants and an epistasis of LILRA3 and HLA-B*52 in Takayasu arteritis.	Proc Natl Acad Sci U S A.	115(51)	13045-13050	2018
63	Ishii Y, Shirai T, Hoshi Y, Fujita Y, Shirota Y, Fujii H, Ishii T, Harigae H.	Nasal Septal Perforation in Propylthiouracil-Induced Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis.	Case Rep Rheumatol.			2018
64	Shirai T, Hanaoka R, Goto Y, Kojima I, Ishii Y, Hoshi Y, Fujita Y, Shirota Y, Fujii H, Ishii T, Harigae H.	Takayasu Arteritis Coexisting with Sclerosing Osteomyelitis.	Intern Med	57(13)	1929-1934	2018
65	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.	77(3)	348-354	2018
66	Shirai T, Fujii H, Saito R, Nasu K, Kamogawa Y, Fukuhara N, Fujita Y, Shirota Y, Ishii T, Harigae H.	Relapsing Polychondritis Complicated by Myelodysplastic Syndrome Is Resistant to Immunosuppression: Comment on the Article by Dion et al.	Arthritis Rheumatol.	69(3)	682-683	2017
67	Terao C, Yoshifuji H, Matsumura T, Naruse T, Ishii T, Nakaoka Y, Kirino Y, Matsuo K, Origuchi T, Shimizu M, Maejima Y, Amiya E, Tamura N, Kawaguchi T, Takahashi M, Setoh K, Ohmura K, Watanabe R, Horita T, Atsumi T, Matsukura M, Miyata T, Kochi Y, Suda T, Tanemoto K, Meguro A, Okada Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Tkahashi H, Nakayamada S, Saito K, Kuwana M, Mizuki M, Tabara Y, Ueda A, Komuro I, Kimura A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F	Novel genetic determinants and an epistasis of LILRA3 and HLA-B*52 in Takayasu arteritis.	PNAS in press			
68	Tamura N, Maejima Y, Matsumura T, Vega RB, Amiya E, Tkamura C, Ito Y, Watanabe YS, Komuro I, Kelly DP, Hirao K, Isobe M	SNP of the MLX gene is associated with Takayasu arteritis.	Circ Gen Precision Med, in press			
69	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	7(1)	54-58	2018
70	磯部光章	高安動脈炎 研究少史と疫学	日本臨床	76	94-101	2018
71	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(2)	169-175	2018

72	菅野祐幸、小林実喜子	IV小型血管炎 多発血管炎性肉芽腫症 病理・病態	日本臨床	76 増刊 6	245-248	2018
73	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.	47(6)	509-510	2018
74	Yamanaka M, Fujigaki Y, Kono H, Nagura M, Arai S, Tamura Y, Ota T, Shibata S, Kondo F, Yamaguchi Y, Uchida S	A patient presenting with isolated hematuria and renal dysfunction as rare manifestation of cryoglobulinemic glomerulonephritis in the course of autoimmune diseases including Sjögren's syndrome.	CEN case reports	7(2)	211-216	2018
75	河野 肇	血管炎(第2版)-基礎と臨床のクロス・トーカー】国際臨床多施設共同研究の現況	日本臨床	76 増刊 6	58-63	2018
76	駒形 嘉紀	ANCA 関連血管炎による腎障害に対する新しい治療戦略	リウマチ科	59	145-151	2018
77	駒形 嘉紀	膠原病の最新治療	病理と臨床	36	524-527	2018
78	駒形 嘉紀	顕微鏡的多発血管炎 診断	日本臨床増刊号 血管炎 (第2版)	76	226-231	2018
79	駒形 嘉紀	顕微鏡的多発血管炎 治療	日本臨床増刊号 血管炎 (第2版)	76	232-237	2018
80	駒形 嘉紀	結節性多発動脈炎	最新医学別冊 診断と治療の ABC 139 リウマチ膠原病	139	190-198	2018
81	Obayashi K, Yamagami Y, Kurumatani N, Saeki K.	Pre-Awake Light Exposure and Sleep Disturbances: Findings from the HEIJO-KYO Cohort.	Sleep Med.	54	121-125	2019
82	Yoshikawa T, Obayashi K, Miyata K, Nishi T, Ueda T, Kurumatani N, Saeki K, Ogata N.	Diminished Circadian Blood Pressure Variability in Elderly Individuals with Nuclear Cataract: Cross-Sectional Analysis in the HEIJO-KYO Cohort.	Hypertens Res.	42	204-210	2019
83	Yoshikawa T, Obayashi K, Miyata K, Ueda T, Kurumatani N, Saeki K, Ogata N.	Association between glaucomatous optic disc and depressive symptoms independent of light exposure profiles: a cross-sectional study of the HEIJO-KYO cohort.	Br J Ophthalmol.			in press
84	Asai Y, Obayayashi K, Oume M, Ogura M, Takeuchi K, Yamagami Y, Tai Y, Kurumatani N, Saeki K.	Farming Habit, Light Exposure, Physical Activity, and Depressive Symptoms: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort	J Affect Disord.			in press

85	Obayashi K, Yamagami Y, Iwamoto J, Kurumatani N, Saeki K.	Gender Differences in the Relationships between Chronic Kidney Disease, Asymmetric Dimethylarginine, and Sleep Quality:The HEIJO-KYO Cohort.	Nitric Oxide.	79	25-39	2018
86	Iwamoto J, Obayashi K, Kobayashi M, Kotsuji T, Matsui R, Ito K, Yoshida O, Kurumatani N, Saeki K.	Decreased Daytime Light Intensity at Non-Window Hospital Beds: Comparisons with Light Intensity at Window Hospital Beds and Light Exposure in Non-Hospitalized Elderly Individuals.	Chronobiol Int.	35	719-723	2018
87	Obayashi K, Yamagami Y, Iwamoto J, Kurumatani N, Saeki K.	Gender differences in the association between melatonin secretion and diabetes in elderly: The HEIJO-KYO cohort.	Clin Endocrinol (Oxf).	89	750-756	2018
88	Obayashi K, Yamagami Y, Kurumatani N, Saeki K.	Pre-Awake Light Exposure and Sleep Disturbances: Findings from the HEIJO-KYO Cohort.	Sleep Med.	54	121-125	2019
89	Yoshikawa T, Obayashi K, Miyata K, Nishi T, Ueda T, Kurumatani N, Saeki K, Ogata N.	Diminished Circadian Blood Pressure Variability in Elderly Individuals with Nuclear Cataract: Cross-Sectional Analysis in the HEIJO-KYO Cohort.	Hypertens Res.	42	204-210	2019
90	Yoshikawa T, Obayashi K, Miyata K, Ueda T, Kurumatani N, Saeki K, Ogata N.	Association between glaucomatous optic disc and depressive symptoms independent of light exposure profiles: a cross-sectional study of the HEIJO-KYO cohort.	Br J Ophthalmol.			in press
91	Asai Y, Obayayashi K, Oume M, Ogura M, Takeuchi K, Yamagami Y, Tai Y, Kurumatani N, Saeki K.	Farming Habit, Light Exposure, Physical Activity, and Depressive Symptoms: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort.	J Affect Disord.	241	235-240	2018
92	Obayashi K, Kurumatani N, Saeki K.	Gender Differences in the Relationships between Chronic Kidney Disease, Asymmetric Dimethylarginine, and Sleep Quality:The HEIJO-KYO Cohort.	Nitric Oxide.	79	25-30	2018
93	Iwamoto J, Obayashi K, Kobayashi M, Kotsuji T, Matsui R, Ito K, Yoshida O, Kurumatani N, Saeki K.	Decreased Daytime Light Intensity at Non-Window Hospital Beds: Comparisons with Light Intensity at Window Hospital Beds and Light Exposure in Non-Hospitalized Elderly Individuals.	Chronobiol Int.	35	719-723	2018



94	Obayashi K, Yamagami Y, Iwamoto J, Kurumatani N, Saeki K.	Gender differences in the association between melatonin secretion and diabetes in elderly: The HEIJO-KYO cohort.	Clin Endocrinol (Oxf).	89	750-756	2018
95	Obayashi K, Saeki K.	Thermal and Lighting Housing Environments and Circadian Blood Pressure Variability: Findings from the HEIJO-KYO Cohort.	Nihon Eiseigaku Zasshi	73	138-142	2018
96	Watanabe H, Sada KE, Matsumoto Y, Harigai M, Amano K, Dobashi H, Fujimoto S, Usui J, Yamagata K, Atsumi T, Banno S, Sugihara T, Arimura Y, Matsuo S, Makino H, Japan Research Committee of the Ministry of Health L, Welfare for Intractable V, the Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health L, Welfare of J.	Association Between Reappearance of Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody and Relapse in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Subgroup Analysis of Nationwide Prospective Cohort Studies.	Arthritis Rheumatol	70	1626-1633	Epub
97	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	55-62	2018
98	Namba N, Kawasaki A, Sada KE, Hirano F, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Shimada K, Hashimoto A, Matsui T, Nagasaka K, Sugihara T, Suzuki A, Yamagata K, Sumida T, Tohma S, Homma S, Ozaki S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N: Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS).	Association of MUC5B promoter polymorphism with interstitial lung disease in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis	Ann Rheum Dis.			Epub
99	Yamagata K, Usui J, Sugiyama H, Maruyama S, Narita I.	Temporal change in life and renal prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan via nationwide questionnaire survey.	Clin Exp Nephrol.			2018
100	Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sugiyama H, Sada KE, Muso E, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Kobayashi M, Saito T, Ito T, Hirawa N, Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, Arimura Y, Makino H, Matsuo S.	Histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a nationwide Japanese prospective 2-year follow-up cohort study.	Clin Exp Nephrol.			2018
101	Miyabe C, Miyabe Y, Komiya T, Takahashi K, et al.	A sphingosine 1-phosphate receptor agonist ameliorates animal model of vasculitis	Inflamm Res	66	335-340	2017
102	Masuda H, Kobayashi T, Takahashi K, et al.	Committee of Survey on Infliximab use for Kawasaki disease: Infliximab for the Treatment of Refractory Kawasaki Disease: A Nationwide Survey in Japan	J Pediatr	195	115-120	2018

103	Nakaoka H, Hirono K, 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	1016	2018
104	Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y.	Histopathological aspects of cardiovascular lesions in Kawasaki disease.	Int J Rheum Dis	21	31-35	2017
105	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—	皮膚科診療	39	464-469	2017
106	Nakazawa M, Suzuki K, Yasuoka H, Yamaoka K, Takeuchi T.	Successful rituximab treatment of granulomatosis with polyangiitis with cranial neuropathies.	Inflamm Regen.	38	20	2018
107	Murata O, Izumi K, Kaneko Y, Yasuoka H, Suzuki K, Matsubara S, Yamaoka K, Takeuchi T	Microscopic polyangiitis diagnosed by muscle specimen: a case report and literature review	Modern Rheumatology Case Reports	2	181-184	2018
108	渡部芳子、種本和雄	II. 大型血管炎 4. バージャー病 (3) 診断、(4) 治療	血管炎 (第2版) -基礎と臨床のクロストーク-	76(6)	146-155	2018
109	渡部芳子、種本和雄	バージャー病 [Buerger's disease]	CareNet 希少疾病ライブラリ			2018
110	Endo Y, Abe Y, Kawano S, Ando T, Sakamoto K, Tamura N	The association between absence of abdominal pain and mortality in lower intestinal perforation in patients with autoimmune rheumatic diseases.	BioMed Research International			2019
111	田村直人	小型血管炎 多発血管炎性肉芽腫症 診断	日本臨床	76	249-254	2018
112	田村直人	小型血管炎 多発血管炎性肉芽腫症 治療	日本臨床	76	255-260	2018
113	水野貴文、波田野琢、佐々木美悠子、王子悠、仲野総一郎、田村直人、服部信孝	症例報告 Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody 関連血管炎性中耳炎により Garcin 症候群を合併した1例	日本神経治療学会	35	27-32	2018
114	田村直人	ANCA 関連血管炎の近年の疾患概念と分類	ENTONI	217	9-16	2018
115	土屋尚之	多発血管炎性肉芽腫症一疫学・遺伝疫学.	日本臨床 (増刊号: 血管炎[第2版])	76 増刊 6	238-244	2018
116	川崎 綾	顕微鏡的多発血管炎一疫学・遺伝疫学.	日本臨床 (増刊号: 血管炎[第2版])	6	215-219	2018
117	川崎 綾	膠原病に共通の疾患抵抗性 HLA アリル	炎症と免疫	26(6)	493-497	2018
118	Harigai M, Nagasaka K, Amano K, Bando M, Dobashi H, Kawakami T, Kishibe K, Murakawa Y, Usui J, Wada T, Tanaka E, Nango E, Nakayama T, Tsutsumino M, Yamagata K, Homma S, Arimua Y.	2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis.	Mod Rheumatol.			2018

119	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.	45(4)	521-528	2018
120	Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sugiyama H, Sada KE, Muso E, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Kobayashi M, Saito T, Ito T, Hirawa N, Homma S16, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, Arimura Y, Makino H, Matsuo S; Research Committee of Intractable Renal Disease and the Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.	Histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a nationwide Japanese prospective 2-year follow-up cohort study.	Clin Exp Nephrol.			2018
121	Watanabe H, Sada KE, Matsumoto Y, Harigai M, Amano K, Dobashi H, Fujimoto S, Usui J, Yamagata K, Atsumi T, Banno S, Sugihara T, Arimura Y, Matsuo S, Makino H.	Association between reappearance of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Subgroup analysis of nationwide prospective cohort studies.	Arthritis Rheumatol.	70(10)	1626-1633	2018
122	Maruoka T, Kitanaka A, Kubota Y, Yamaoka G, Kameda T, Imataki O, Dobashi H, Bandoh S, Kadowaki N, Tanaka T.	Lemongrass essential oil and citral inhibit Src/Stat3 activity and suppress the proliferation/survival of small-cell lung cancer cells, alone or in combination with chemotherapeutic agents.	Int J Oncol.			2018
123	土橋 浩章	【筋疾患に迫る】 リウマチ性多発筋痛症(解説/特集)	臨床検査	62(6)	740-746	2018
124	中島 崇作, 土橋 浩章	【リウマチ性疾患の肺病変】 膠原病に伴う肺高血圧症(解説/特集)	リウマチ科	60(1)	55-59	2018
125	土橋 浩章, 中島 崇作, 石川 かおり	【肺高血圧症の治療に向けて】 State of the Art 肺高血圧症の治療に向けて 膠原病に伴う肺高血圧症の免疫抑制療法	Pulmonary Hypertension Update	4(2)	106-113	2018
126	亀田 智広, 土橋 浩章	膠原病に合併する悪性腫瘍の現状(解説)	リウマチ科	60(4)	447-451	2018
127	Nagasaka K, Harigai M, Hagino N, Hara A, Horita T, Hayashi T, Itabashi M, Ito S, Katsumata Y, Kawashima S, Naniwa T, Sada KE, Nango E, Nakayama T, Tsutsumino M, Yamagata K, Homma S, Arimura Y.	Systematic review and meta-analysis for 2017 clinical practice guidelines of the Japan research committee of the ministry of health, labour, and welfare for intractable vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis.	Mod Rheumatol.	29	119-129	2019

128	Harigai M, Nagasaka K, Amano K, Bando M, Dobashi H, Kawakami T, Kishibe K, Murakawa Y, Usui J, Wada T, Tanaka E, Nango E, Nakayama T, Tsutsumino M, Yamagata K, Homma S, Arimua Y.	2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis.	Mod Rheumatol.	29	20-30	2018
129	Harigai M, Tsutsumino M, Takada H, Nagasaka K.	Molecular targeted therapies for microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis.	Korean J Intern Med.	[Epub ahead of print]	[Epub ahead of print]	2019
130	長坂憲治	ANCA 関連血管炎に対するリツキシマブ治療 (海外・本邦の多施設研究より)	日本臨牀	76 増刊 6	608-613	2018
131	長坂憲治	不明熱の原因となるリウマチ性疾患 (第 2 回) ANCA 関連血管炎・結節性多発動脈炎	分子リウマチ治療	11	155-159	2018
132	Nakamura Y, Yashiro M, Yamashita M, Aoyama N, Otaki U, Ozeki Y, Sano T, Kojo T, Ae R, Aoyama Y, Makino N, Kotani K.	Cumulative incidence of Kawasaki disease in Japan.	Pediatrics International	60(1)	19-22	2018
133	Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Sano T, Ae R, Kosami K, Kojo T, Aoyama Y, Kotani K, Yanagawa H.	Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013-2014.	Pediatrics International	60(6)	581-587	2018
134	Abrams JY, Blase JL, Belay EB, Uehara R, Maddox RA, Schonberger LB, Nakamura Y.	Increased Kawasaki disease incidence associated with higher precipitation and lower temperatures, Japan, 1991-2004.	Pediatr Infect Dis J	37(6)	526-530	2018
135	Kuwabara M, Yashiro M, Ae R, Yanagawa H, Nakamura Y.	The effects of early intravenous immunoglobulin therapy for Kawasaki disease: The 22nd nationwide survey in Japan.	Int J Cardiol	269	334-338	2018
136	Ozeki Y, Yamada F, Saito A, Kishimoto T, Yashiro M, Makino N, Nakamura Y.	Epidemiologic features of Kawasaki disease distinguished by seasonal variation: an age-specific analysis.	Ann Epidemiol	28	796-800	2018
137	Nakamura Y.	Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it	Int J Rheum Dis	21(1)	16-19	2018
138	Harigai M, Nagasaka K, Amano K, Bando M, Dobashi H, Kawakami T, Kishibe K, Murakawa Y, Usui J, Wada T, Tanaka E, Nango E, Nakayama T, Tsutsumino M, Yamagata K, Homma S, Arimua Y.	2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis.	Mod Rheumatol.	29(1)	20-30	2019

139	Nagasaka K, Harigai M, Hagino N, Hara A, Horita T, Hayashi T, Itabashi M, Ito S, Katsumata Y, Kawashima S, Naniwa T, Sada KE, Nango E, Nakayama T, Tsutsumino M, Yamagata K, Homma S, Arimura Y.	Systematic review and meta-analysis for 2017 clinical practice guidelines of the Japan research committee of the ministry of health, labour, and welfare for intractable vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis.	Mod Rheumatol.	29(1)	119-129	2019
140	Wataru Hirose, Masayoshi Harigai, Takashi Uchiyama, Kenji Itoh, Toshiaki Ishizuka, Mitsuyo Matsumoto, Toshihiro Nanki	Low body mass index and lymphocytopenia associate with Mycobacterium avium complex pulmonary disease in patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.	29	105-112	2019
141	Shotaro Masuoka, Natsuko Kusunoki, Ryo Takamatsu, Hiroshi Takahashi, Kazuaki Tsuchiya, Shinichi Kawai, Toshihiro Nanki	Epstein-Barr virus infection and variants of Epstein-Barr nuclear antigen-1 in synovial tissues of rheumatoid arthritis.	PLoS One.	13	e0208957	2018
142	Mai Kawazoe, Kaichi Kaneko, Kotaro Shikano, Natsuko Kusunoki, Toshihiro Nanki, Shinichi Kawai	Glucocorticoid therapy causes contradictory changes of serum Wnt signaling-related molecules in systemic autoimmune diseases.	Clin Rheumatol.	37	2169-2178	2018
143	Yamaguchi K, et al.	Activation of central/effector memory T cells and Th1 polarization in malignant melanoma patients treated with anti-PD-1 antibody.	Cancer Science	109(10)	3032-3042	2018
144	Otsuka Y, et al.	Effects of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab on the glycosylated hemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis: an observational study.	PLoS One	13(4)	e0196368	2018
145	Ueda S, et al.	Long-term efficacy of infliximab treatment and the predictors of treatment outcomes in patients with refractory uveitis associated with Behcet's disease.	European Journal of Rheumatology	5(1)	9-15	2018
146	新納宏昭	《生物学的製剤を極める》 プロダルマブ	Modern Physician	38(9)	972-974	2018
147	Okada M, Suemori K, Takagi D, Teraoka M, Yamada H, Ishizaki J, Matsumoto T, Hasegawa H, Hato N.	The treatment outcomes of rituximab for intractable otitis media with ANCA-associated vasculitis.	Auris Nasus Larynx.	46(1)	38-42	2019
148	Hasegawa H, Matsumoto T	Mechanisms of Tolerance Induction by Dendritic Cells In Vivo.	Front Immunol.	9(	350	2018
149	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.	45(4)	521-528	2018

150	石崎淳、長谷川均	ANCA 関連血管炎のバイオマーカー	リウマチ科	60	60-68	2018
151	長谷川均、石崎淳	ANCA 関連血管炎の活動性バイオマーカー	日本臨床 増刊号 血管炎 (第2版)	76	492-498	2018
152	岸部幹	わかりやすい ANCA 関連血管炎性中耳炎 (OMAAV) -早期診断と治療-	ENTONI	217	24-30	2018
153	岸部幹/原潤保明	血管炎症候群の新治療ガイドライン	炎症と免疫	26	41-44	2017
154	岸部幹/原潤保明	【わかりやすい感覚器疾患】 感覚器疾患のみかた	日本医師会雑誌	147	148-149	2018
155	岸部幹/原潤保明	【血管炎(第2版)-基礎と臨床のクロストーク-】 わが国の血管炎診療ガイドラインの要点	日本臨床	76	51-57	2018
156	岸部幹	【血管炎(第2版)-基礎と臨床のクロストーク-】 小型血管炎	日本臨床	76	297-301	2018
157	岸部幹	みみ・はな・のど診断 これだけに行ってほしい決め手の検査	ENTONI	223	145-154	2018
158	Harabuchi S, Bandoh N, Yasukawa R, Kono M, Goto T, Harabuchi Y, Ikeda H, Kamada H, Nishihara H	ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis presenting with hypertrophic cranial pachymeningitis, abducens nerve palsy, and stenosis of the internal carotid artery	Case Reports in Otolaryngology			2018
159	Watanabe T, Yoshida H, Kishibe K, Morita Y, Yoshida N, Takahashi H, Harabuchi Y	Cochlear implantation in patients with bilateral deafness caused by otitis media with ANCA-associated vasculitis (OMAAV): A report of four cases	Auris Nasus Larynx	45	922-928	2018
160	Homma S, Bando M, Azuma A, Sakamoto S, Sugino K, Ishii Y, Izumi S, Inase N, Inoue Y, Ebina M, Ogura T, Kishi K, Kishaba T, Kido T, Gemma A, Goto Y, Sasaki S, Johkoh T, Suda T, Takahashi K, Takahashi H, Taguchi Y, Date H, Taniguchi H, Nakayama T, Nishioka Y, Hasesgawa Y, Hattori N, Fukuoka J, Miyamoto A, Mukae H, Yokoyama A, Yoshino I, Watanabe K, Ministry of Health, Labour and Welfare, the Study Group on Diffuse Pulmonary Disorders, Scientific Research/Research on Intractable Diseases, and Japanese Respiratory Society.	Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis.	Respir Investig	56(4)	268-291	2018
161	坂東政司	特集 IPF 治療ガイドラインの実践活用法 慢性安定期の治療 4)CQ4 IPF 患者にビルフェニドンを投与すべきか?	呼吸器内科	33(5)	467-472	2018
162	坂東政司, 佐野照拓	特集 症例から考える難治性びまん性肺疾患-病態と最新治療戦略- II. 特発性間質性肺炎 1)特発性肺線維症①慢性安定期ビルフェニド単独療法	呼吸器ジャーナル	66(2)	224-228	2018

163	大貫次利, 間藤尚子, 安田 優, 山本真一, 坂東政司, 萩原弘一	肺癌術後に顕在化した抗PL-7抗体陽性のARS抗体症候群に伴う間質性肺炎の1例.	日本呼吸器学会誌	7(3)	192-196	2018
164	Hideto Kameda, Takao Fujii, Ayako Nakajima, Ryuji Koike, Akira Sagawa, Katsuaki Kanbe, Tetsuya Tomita, Masayoshi Harigai, Yasuo Suzuki, and Japan College of Rheumatology subcommittee on the guideline for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis	Japan College of Rheumatology guideline for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis	Mod Rheumatol.	29(	31-40	2019
165	Yoshiya Tanaka, Hideto Kameda, Kazuyoshi Saito, Yuko Kaneko, Eiichi Tanaka, Shinsuke Yasuda, Naoto Tamura, Keishi Fujio, Takao Fujii, Toshihisa Kojima, Tatsuhiko Anzai, Chikuma Hamada, Yoshihisa Fujino, Shinya Matsuda, and Hitoshi Kohsaka	Effect of subcutaneous tocilizumab treatment on work/housework status in biologic-naïve rheumatoid arthritis patients using inverse probability of treatment weighting: FIRST ACT-SC study	Arthritis Res Ther.	20(	151	2018
166	藤井 隆夫、野澤 和久、高崎 芳成	ANCA 関連血管炎；専門領域の視点から。診療科による ANCA 関連血管炎治療に対する考え方の相違について	日本臨床	76	371-376	2018
167	Kunihiro Yamagata, Joichi Usui, Michio Nagata, Hitoshi Sugiyama, Ken-ei Sada, Eri Muso, Masayoshi Harigai, Koichi Amano, Tatsuya Atsumi, Shouichi Fujimoto, Yukio Yuzawa, Masaki Kobayashi, Takao Saito, Takafumi Ito, Nobuhito Hirawa, Sakae Homma, Hiroaki Dobashi, Naotaka Tsuboi, Akihiro Ishizu, Yoshihiro Arimura, Hirofumi Makino, Seiichi Matsuo, and For the Research Committee of Intractable Renal Disease and the Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan (Takao Fujii)	Histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a nationwide Japanese prospective 2-year follow-up cohort study	Clin Exp Nephrol.	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2018
168	Homma S, Bando M, Azuma A, Sakamoto S, Sugino K, Ishii Y, Izumi S, Inase N, Inoue Y, Ebina M, Ogura T, Kishi K, Kishaba T, Kido T, Gemma A, Goto Y, Sasaki S, Johkoh T, Suda T, Takahashi K, Takahashi H, Taguchi Y, Date H, Taniguchi H, Nakayama T, Nishioka Y, Hasegawa Y, Hattori N, Fukuoka J, Miyamoto A, Mukae H, Yokoyama A, Yoshino I, Watanabe K, on behalf of the Ministry of Health, Labour and Welfare, the Study Group on Diffuse Pulmonary Disorders, Scientific Research/Research on Intractable Diseases, and Japanese Respiratory Society	Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis.	Respiratory investigation	56(	268-291	2018

169	Yamagata K, Usui J, Nagata M, Sugiyama H, Sada K, Muso E, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Kobayashi M, Saito T, Ito T, Hirawa N, Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, Arimura Y, Makino H, Matsuo S, For the Research Committee of Intractable Renal Disease and the Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan	Histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a nationwide Japanese prospective 2-year follow-up cohort study .	Clinical and Experimental Nephrology			2018
170	Harigai M, Nagasaka K, Amano K, Bando M, Dobashi H, Kawakami T, Kishibe K, Murakawa Y, Usui J, Wada T, Tanaka E, Nango E, Nakayama T, Tsutsumino M, Yamagata K, Homma S, Arimura Y	2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis.	Mod Rheumatol	29(1)	20-30	2019
171	Nagasaka K, Harigai M, Hagino N, Hara A, Horita T, Hayashi T, Itabashi M, Ito S, Katsumata Y, Kawashima S, Naniwa T, Sada K, Nango E, Nakayama T, Tsutsumino M, Yamagata K, Homma S, Arimura Y	Systematic Review and Meta-analysis for 2017 Clinical Practice Guidelines of the Japan Research Committee for Intractable Vasculitis Syndrome of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for the Management of ANCA-associated Vasculitis.	Mod Rheumatol	29(1)	119-129	2019
172	有村義宏、針谷正祥、丸山彰一、本間 栄	ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017.	日内会誌	107(	741-745	2018
173	坂本 晋、本間 栄	膠原病の血管病変とそのマネージメント-全身性血管炎における肺病変-	リウマチ科	59(5)	487-494	2018
174	坂本 晋、本間 栄	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症.	アレルギーの臨床	38(8)	741-744	2018
175	坂本 晋、鈴木亜衣香、本間 栄	ANCA 関連血管炎における肺病変.	日本臨床 (増) 血管炎 (第2版)	76	320-325	2018
176	本間 栄	MPO-ANCA 陽性間質性肺炎 疫学・概念・病態.	日本臨床 (増) 血管炎 (第2版)	76	278-281	2018
177	Terao C, Yoshifuji H, Matsumura T, Naruse TK, Ishii T, Nakaoka Y, Kirino Y, Matsuo K, Origuchi T, Shimizu M, Maejima Y, Amiya E, Tamura N, Kawaguchi T, Takahashi M, Setoh K, Ohmura K, Watanabe R, Horita T, Atsumi T, Matsukura M, Miyata T, Kochi Y, Suda T, Tanemoto K, Meguro A, Okada Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayama S, Saito K, Kuwana M, Mizuki N, Tabara Y, Ueda A, Komuro I, Kimura A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F.	Genetic determinants and an epistasis of LILRA3 and HLA-B*52 in Takayasu arteritis.	Proc Natl Acad Sci U S A.	115(51)	13045-13050	2018
178	Tamura N, Maejima Y, Matsumura T, Vega RB, Amiya E, Ito Y, Shiheido-Watanabe Y, Ashikaga T, Komuro I, Kelly DP, Hirao K, Isobe M.	Single-Nucleotide Polymorphism of the MLX Gene Is Associated With Takayasu Arteritis.	Circ Genom Precis Med.	11(10)	e002296	2018



179	Morishima, T. Mizutani, Y. Takahashi, T. Miyazaki, T. Seishima, M.	Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) with vasculitis	J Dermatol	45(5)	98-99	2018
180	Hattori, Y. Miyazaki, T. Seishima, M.	Subcutaneous Nodule at the Sacral Region as a Rare Skin Manifestation of Dialysis- Related Amyloidosis	Ther Apher Dial	22(6)	674-676	2018
181	大江, 直行 小林, 一博 宮崎, 龍彦 岩間, 亨	小児脳血管奇形の現状と治療の進歩 小児脳海綿状血管腫に伴う異常静脈 の病理学的検討 脳海綿状血管腫の 増大機序と手術法に関する考察	The Mt. Fuji Workshop on CVD	36(1)	130-134	2018
182	Yoshifuji H	Pathophysiology of large vessel vasculitis and utility of interleukin-6 inhibition therapy.	Mod Rheumatol	[Epub]	141-17	2018
183	Terao C, Yoshifuji H, Matsumura T, Naruse TK, Ishii T, Nakaoka Y, Kirino Y, Matsuo K, Origuchi T, Shimizu M, Maejima Y, Amiya E, Tamura N, Kawaguchi T, Takahashi M, Setoh K, Ohmura K, Watanabe R, Horita T, Atsumi T, Matsukura M, Miyata T, Kochi Y, Suda T, Tanemoto K, Meguro A, Okada Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayama S, Saito K, Kuwana M, Mizuki N, Tabara Y, Ueda A, Komuro I, Kimura A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F.	Genetic determinants and an epistasis of LILRA3 and HLA-B*52 in Takayasu arteritis.	Proc Natl Acad Sci U S A	115(51)	13045-50	2018
184	吉藤 元	【膠原病の血管病変とそのマネー ジメント】 頭頸部・大動脈の血管炎	リウマチ科	59(5)	475-80	2018
185	吉藤 元	【整形外科医に役立つ高齢者リウマ チ性疾患の知識】 整形外科医が知 っておくべき巨細胞性動脈炎の概要	整形・災害外科	61(8)	925-30	2018
186	吉藤 元, 松原 雄	IgA 血管炎 (Henoch-Schönlein 紫斑 病) の疾患概念と病態	リウマチ科	60(2)	217-22	2018
187	吉藤 元	【血管炎(第2版)-基礎と臨床のク ロストーク-】 大型血管炎 高安動 脈炎 診断	日本臨牀	76 増刊 6	107-11	2018
188	吉藤 元	【連載-不明熱の原因となるリウマ チ性疾患】 高安動脈炎	分子リウマチ治療	11(4)	195-9	2018
189	吉藤 元	【特集-大型血管炎の画像診断】 大 型および中型血管炎の臨床病理と画 像診断	画像診断	39(2)	154-60	2019
190	吉藤 元	【特集-リウマチ性疾患における遺 伝素因と環境要因】 血管炎と遺伝 子多型	リウマチ科	61(2)	122-7	2019
191	吉藤 元	【Topics 動脈・静脈疾患】 高安 動脈炎における画像検査と治療の進 歩	Medical Practice	36(3)	455-8	2019
192	Harigai M, Nagasaka K, Amano K, Bando M, Dobashi H, Kawakami T, Kishibe K, Murakawa Y, Usui J, Wada T, Tanaka E, Nango E, Nakayama T, Tsutsumino M, Yamagata K, Homma S, Arimua Y.	2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated	Mod Rheumatol	29(1)	20-30	2019

	vasculitis				
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	45(4)	521-528	2018

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 30 年度）

書籍

	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	石津 明洋	厚生労働省難治性血管炎調査研究班：血管炎病理アトラスと血管炎病理診断コンサルテーションシステム	有村義宏	日本臨牀社	2018
			血管炎（第2版） —基礎と臨床のクロストーク—	東京	64-70
2	岩崎 沙理, 石津 明洋	顕微鏡的多発血管炎の病理・病態	有村義宏	日本臨牀社	2018
			血管炎（第2版） —基礎と臨床のクロストーク—	東京	220-225
3	楠 由宏, 石津 明洋	MPO-ANCA 関連血管炎における PAD 阻害剤による NETs 形成阻害	有村義宏	日本臨牀社	2018
			血管炎（第2版） —基礎と臨床のクロストーク—	東京	483-487
4	石津 明洋	ANCA 関連血管炎の治療反応性予測に関する遺伝子発現プロファイルの検討	有村義宏	日本臨牀社	2018
			血管炎（第2版） —基礎と臨床のクロストーク—	東京	582-586
5	Akihiro Ishizu	Neutrophilic cell pathobiology in the vasculitides	David Younger	Nova Science Publishers, Inc.	in press
			The Vasculitides (2nd Ed.)	New York	
6	要 伸也	わが国の血管炎診療ガイドラインの要点	有村義宏	日本臨牀社	2018
			血管炎（第2版） —基礎と臨床のクロストーク—	東京	38-44
7	要 伸也	エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 急速進行性腎炎症候群（RPGN）	日本腎臓学会	-	2018
			日本腎臓学会誌	-	1185-1189
8	Japanese Society of Nephrology	Essential points from Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease 2018.	-	-	2019
			Clin Exp Nephrol 2019;23:1-15	-	268-280
9	Floege J, et al. , conference participants	Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference.	-	-	2019
			Kidney Int 2019;95:268-280	-	268-280
10	Rovin BH, et al. , conference participants	Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference.	-	-	2019
			Kidney Int 2019;95:281-295	-	281-295

11	Yakushi ji H, Hashimura C, Fukuoka K, Kaji A, Miyahara H, Kaname S, Horiuchi T.	A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan.	-	-	2018
			Allergy 2018;73(11):2244-2247.	-	2244-2247
12	藤元 昭一 猪原 登志子	ANCA 関連血管炎に対する血漿交換療法 (PEXIVAS 試験を含む)	有村義宏	日本臨牀社	2018
			血管炎 (第2版) —基礎と臨床のクロストーク—	東京	603-607
13	磯部光章 他	血管炎症候群の診療ガイドライン	磯部光章	日本循環器学会	2018
			血管炎症候群の診療ガイドライン	東京都	
14	猪原 登志子	最新の研究トピックス 臨床研究の進歩 ANCA 測定法(MPO-ANCA, PR3-ANCA)の現状と 課題	有村義宏	日本臨牀社	2018
			血管炎 (第2版) —基礎と臨床のクロストーク—	東京都	569-575
15	内田 治仁	II. 大型血管炎、巨細胞性動脈炎、巨細胞 性動脈炎の診断	有村義宏	日本臨牀社	2018
			血管炎 (第2版) —基礎と臨床のクロストーク—	東京	127-131
16	川上 民裕	新ガイドラインからみる血管炎の全体像・ 診療アルゴリズム	横関博雄	春恒社	2018
			日本皮膚免疫アレルギー学会雑誌	東京	98-105
17	川上 民裕	全身性血管炎による皮膚病変		科学評論社	2018
			リウマチ科	東京	504-510
18	川上 民裕	顕微鏡的多発血管炎	土田哲也	学研メディカル秀潤社	2018
			Visual Dermatology	東京	526-528
19	川上 民裕	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	土田哲也	学研メディカル秀潤社	2018
			Visual Dermatology	東京	530-531
20	川上 民裕	多発血管炎性肉芽腫症	土田哲也	学研メディカル秀潤社	2018
			Visual Dermatology	東京	532-534
21	川上 民裕	ANCA 関連血管炎 皮膚科	有村義宏	日本臨牀社	2018
			血管炎 (第2版) —基礎と臨床のクロストーク—	東京	348-354
22	中村 晃一郎、岩田 洋平、浅井 純、川上 民裕、常深 祐一郎	ベーチェット病の皮膚粘膜病変診療ガイド ライン	古江増隆	杏林社	2018
			日本皮膚科学会雑誌	東京	2087-2101
23	川上 民裕	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多発血管 炎性肉芽腫症	古川 福実 佐伯 秀久	南江堂	2019
			皮膚疾患 最新の治療 2019-2020	東京	75

24	川上 民裕	日本皮膚科学会の皮膚血管炎診療ガイドライン	宮坂信之	先端医学社	2018
			炎症と免疫	東京	45-50
25	川上 民裕	血管炎に伴う皮膚潰瘍 膠原病・血管炎に伴う皮膚潰瘍診療ガイドライン	日本皮膚科学会 創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン策定委員会	金原出版	2018
			創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン 2018	東京	237-242
26	川上 民裕	皮膚の血管炎	宮地良樹	中外医学社	2018
			皮膚科外来グリーンノート	東京	113-117
27	杉原 毅彦	巨細胞性動脈炎の新たな治療戦略	武井正美	科学評論社	2018
			臨床免疫・アレルギー科	東京	77-81
28	杉原 毅彦	大血管炎における imaging biomarker としての PET の意義	宮坂信之	科学評論社	2018
			リウマチ科	東京	624-627
29	杉原 毅彦	不明熱の原因となるリウマチ性疾患 巨細胞動脈炎とリウマチ性多発筋痛症	住田孝之	先端医学社	2018
			分子リウマチ治療	東京	36-40
30	杉原 毅彦	巨細胞性動脈炎疫学	有村義宏	日本臨床社	2018
			血管炎 (第2版) —基礎と臨床のクロストーク—	東京	120-126
31	中村 好一	川崎病診断の手引きの変遷	日本川崎病学会	診断と治療社	2018
			川崎病学	東京	6-8
32	南木 敏宏	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〔アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群)〕	福井次矢、高木誠、小室一成編	医学書院	2019
			今日の治療指針 私はこう治療している 2019年	東京	871-873
33	南木 敏宏	服薬・注射指導～抜歯時・周術期、妊娠希望時・妊婦・授乳、ワクチン接種時の注意点～	川畑仁人	文光堂	2018
			リウマチ・膠原病治療薬ハンドブック—エキスパートが教える極意—	東京	12-15
34	新納 宏昭	リウマチマブ	川畑仁人	(株)文光堂	2018
			リウマチ・膠原病治療薬ハンドブック—エキスパートが教える極意—	東京	132-140
35	新納 宏昭	高安動脈炎, 巨細胞性動脈炎	福井次矢, 高木誠, 小室一成	(株)医学書院	2018
			今日の治療指針 2019年版	東京	866-868

36	岸部 幹	『多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー肉芽腫症）』	森山 寛	医学書院	2018
			今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針 第4版	東京	574-578
37	岸部 幹 原渕 保明	『7. ANCA 関連血管炎性中耳炎 (OMAIV)』	山唄達也	医歯薬出版株式会社	2018
			医学のあゆみ BOOKS 耳鼻咽喉科診療の進歩 40のエッセンス	東京	36-40
38	藏本 伸生 藤井 隆夫	抗リン脂質抗体症候群	千海 俊幸	最新医学社	2018
			最新醫學別冊 診断と治療の ABC139 リウマチ・膠原病	大阪	129-133
39	本間 栄 坂本 晋	血管炎に伴う間質性肺炎	三嶋理晃、吾妻安良太	中山書店	2018
			間質性肺炎・肺線維症と類縁疾患	東京	281-288
40	前嶋 康浩	高安動脈炎：病態	有村義宏 編	日本臨床社	2018
			日本臨床 増刊号 血管炎（第2版）	東京	102-106
41	宮崎 龍彦 小林 一博	巨細胞性動脈炎における Galectin-3 の病理学的・臨床病理学的意義	有村義宏	日本臨床社	2018
			血管炎（第2版） —基礎と臨床のクロストーク—	東京	456-460

## V. プログラム・抄録

## 【血管炎関連2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CQ解決のための多層的研究班

### 平成30年度 第1回 血管炎関連2班合同班会議 プログラム

期日：平成30年6月29日（金）

場所：都市センターホテル

#### 厚労省難治性血管炎に関する調査研究班

1. 各分科会会議 9：00－9：55  
各分科会長  
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
- ※小児血管炎の会議は昼食時に別途開催します。小児血管炎の先生も担当の分科会にご参加ください。
2. 開会の辞 10：00－10：05  
研究代表者 針谷正祥（東京女子医科大学）
3. 新研究分担者・協力者の紹介 10：05－10：10
4. 今年度の本研究班活動計画 10：10－10：25  
研究代表者 針谷正祥（東京女子医科大学）
5. 今年度の各分科会活動計画
  - I. 中・小型血管炎臨床分科会 10：25－10：45  
分科会長 要 伸也（杏林大学）
  - II. 大型血管炎臨床分科会 10：45－11：05  
分科会長 中岡良和（国立循環器病研究センター）
  - III. 小児血管炎研究 11：05－11：15  
研究分担者 高橋 啓（東邦大学）
  - IV. 国際協力分科会 11：15－11：30  
分科会長 藤元昭一（宮崎大学）
  - V. 臨床病理分科会 11：30－11：45  
分科会長 石津明洋（北海道大学）
  - VI. 横断協力分科会 11：45－12：00  
分科会長 高崎芳成（順天堂大学）
- ～ お 昼 休 憩 ～ 12：00－12：45

※昼食時に604会議室にて「血管炎研究戦略会議」（顧問・研究代表者・各分科会長）を開催いたします。

※小児血管炎の先生方は、609会議室にお集まりください。



## 難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究班

- 1) 研究班の活動計画 12 : 45 - 13 : 05  
研究開発代表者 針谷正祥
- 2) 基調講演 13 : 05 - 13 : 20  
厚生労働省 健康局難病対策課
- 3) T2T に基づく治療戦略の構築研究
  - I. 大型血管炎治療戦略の策定 13 : 20 - 13 : 30  
中岡良和
  - II. MPA および GPA の治療戦略の策定 13 : 30 - 13 : 40  
針谷正祥
- 4) 難病プラットフォームを利用した治療エビデンスの構築研究
  - I. MPA および GPA のレジストリ研究 13 : 40 - 13 : 50  
長坂憲治
  - II. EGPA のレジストリ研究 13 : 50 - 14 : 00  
天野宏一
  - III. 大型血管炎のレジストリ研究 14 : 00 - 14 : 10  
内田治仁
- 5) 血管炎の診断・活動性マーカーの確立研究
  - I. MPA、GPA における TIMP-1、CD93、TKT 14 : 10 - 14 : 20  
長谷川均
  - II. 好中球細胞外トラップ (NETs) 分解阻害活性を持つ ANETA 14 : 20 - 14 : 30  
石津明洋
  - III. 皮膚血管炎の診断・疾患活動性判定に有用な自己抗体とバイオマーカー 14 : 30 - 14 : 40  
川上民裕
  - IV. 異なる ANCA 測定法の特性比較とバイオマーカーとしての意義 14 : 40 - 14 : 50  
勝又康弘
  - V. ANCA 関連血管炎の臨床経過と遺伝子多型との関連解析 14 : 50 - 15 : 00  
土屋尚之
  - VI. 小児結節性多発動脈炎と CECR1 ゲノム変異 15 : 00 - 15 : 10  
中野直子
  - VII. リツキシマブ使用 ANCA 関連血管炎患者における血清バイオマーカー 15 : 10 - 15 : 20  
勝又康弘
- 6) 閉会の辞  
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（東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座リウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 特任教授）

- A. 研究目的：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ことを目的とする。
- B. 方法：平成 30 年度は、1) 血管炎関連学会でのシンポジウム・市民公開講座開催、2) CPG のモニタリング・監査、3) CPG、診断基準、重症度分類の関連学会での承認、4) 国内診断基準改訂の検討、5) 国際診断基準作成への協力、6) 血管炎症候群治療の手引き作成、7) 血管炎患者の quality of life 研究および医療経済学的研究、8) 血管炎患者レジストリデータの収集・解析、9) 血管炎病理コンサルテーション、10) 血管炎病理学的所見における未解明問題への取り組み 11) 小児血管炎のデータ収集、12) ANCA 陽性間質性肺炎のびまん性肺疾患に関する調査研究班および海外研究者との共同研究、13) 海外血管炎研究者との共同研究等を行う。
- C. 期待される成果：本研究課題により、当班が血管炎のエキスパートとして関連学会・患者会・行政等との窓口となり、小児から成人までを対象とする血管炎の普及・啓発を行って、血管炎の医療水準を向上させることが期待できる。具体的には、1) 診療ガイドライン(CPG)の普及・評価・改訂による医療水準の向上、2) 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による支援体制の充実、3) 血管炎 CPG の関連学会での検討と承認が、期待される成果として挙げられる。
- 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。

## I. 中・小型血管炎臨床分科会

分科会会長：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) 教授

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

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  
田中 榮一 東京女子医科大学病院膠原病リウマチ痛風センター 准教授  
土橋 浩章 香川大学医学部付属病院膠原病・リウマチ内科 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  
原淵 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 美津也 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 聡 新潟県立リウマチセンターリウマチ科 副院長  
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 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

A. 研究目的：難治性血管炎班で扱う指定難病9疾患のうち、中・小型血管炎には ANCA 関連血管炎(AAV)の3疾患(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)、悪性関節リウマチ(MRA)、原発性抗リン脂質抗体症候群(APS)が含まれる。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、当分科会では広義の難病である川崎病と、小児に見られる AAV と PAN も取扱うこととなった。本分科会の研究目的は、これらの対象疾患について、厚生省診断基準、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：2017年に上梓されたANCA関連血管炎診療ガイドライン2017について、横断協分科会と協力し、ガイドラインの普及と関連学会での承認を進める。さらに、本ガイドラインの評価と効果検証に向けての作業を進め、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および、抗リン脂質抗体症候群(APS)の4疾患について、ワーキンググループ(WG)を設置し、治療に特化した「治療の手引き」を、可及的に正式なガイドライン作成手順にしたが

って作成する。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：班員から収集した意見を参考に、各作業部会(WG)に問題点を抽出・整理し、改訂に向けた準備を進める。
- 4) 臨床個票を用いた疫学研究：PANとMRAの2疾患について、平成25年および26年度の臨床調査個人票(臨床個票)のデータベースを入手したのち、これを分析し、疫学研究を立案・実施する。
- 5) 小児血管炎について：小児血管炎研究班を中心に、当分科会ではAAV、PAN、川崎病(および高安動脈炎：大型血管炎臨床分科会担当)の実態調査を行い、臨床的特徴と成人との差異を明らかにする。当分科会で進める「治療の手引き」のうち、EGPAとPANの作成WGに参画し、小児血管炎の視点を反映させる。小児血管炎に関する情報提供の充実を図り、市民公開講座にも参加する。
- 6) 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1)～5)の進捗状況は以下の通りである。

- 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、日本腎臓学会から昨年度内に承認が得られた。横断分科会とも協力し、アンケート・効果検証を進めていく。
- 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 腎リウ	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 腎リウ		
		鈴木美 神経		

疾患名	重要臨床課題	重大なアウトカム
PAN EGPA	初期治療	死亡、寛解または主要症状の改善、重篤・重症合併症、重篤・重症感染症
MRA	維持治療	死亡、再燃または主要症状の悪化、重篤・重症合併症、重篤・重症感染症
APS	血栓症の急性期治療	死亡、血栓症状の改善、出血
	血栓塞栓症の二次予防	死亡、血栓症再発、出血

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。文献検索はWG内で独自に行うほか、具体的なCQおよびキーワードを基に日本図書館協会へも外注する。

具体的なCQは、寛解導入治療(ステロイド、免疫抑制薬、生物製剤、血漿療法、γグロブリンの効果)、維持治療に関連するものとなる。

- 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→文献検索(一次および二次スクリーニング)→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。担当WG内で問題点を抽出・整理し、提言に備えている。
  - 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。各WGを中心に今年度中に解析を進める。
  - 5) 小児例について：
    - ① 小児AAV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、成人例と異なり、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。これらの結果は第38回日本アフェレシス学会学術大会で発表した。
    - 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も行った。

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 PAN に関して：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。

川崎病の診断の手引きについて：運営委員59名にWebアンケートを行い、回答を求めたところ、5人に1人が不全型という現状が判明し、診断の手引き改訂を行う方針となった。関連学会にも周知する。

- 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、研究継続性ととも、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、臨床個票を用いた科学的な検証(疫学研究)の実施に向けた体制が整い、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。
- 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。

## II. 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 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)  
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 院内講師

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  
永渕 裕子 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 講師  
宮田 哲郎 山王病院・山王メディカルセンター血管病センター 血管病センター長  
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、2018年3月に「血管炎症候群の診療ガイドライン2017年版」が刊行された。今後、改訂された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必要である。本研究では改訂CPGのモニタリング及び監査を行ってCPGの評価を行うとともに、重症度分類、臨床個人調査票の改訂の検討も進める。さらに、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、我が国で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が本研究の目的である。

- B. 方法：2018年3月に改訂版CPGが刊行されたが、このCPGのモニタリングと監査を進める。並行して、大型血管炎の診断基準と重症度分類の改訂、臨床個人調査票の改訂の準備も進める。また、2017年8月に大型血管炎に対して追加の保険承認が得られたトシリズマブについても、その治療での位置づけを明らかにするステートメントを作製する。また、小児の血管炎レジストリの実施も大型血管炎で検討していく。疫学調査では、これまで同様に前向き研究と後向き研究を進める。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(と岡山大学)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126例(TAK49例、GCA77例)が現時点まで登録されて、後向き研究では合計311例(TAK166例、GCA145例)が登録されている。GCAの後向きデータについては現在論文投稿の準備中で、TAKの後向きデータもデータ固定をして今年度中に学会発表と論文投稿を進める予定である。
- D. 考察：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・レビューで作製出来ていない。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)がいくつか報告されており、今後Minds-GRADEによる改訂・改良も検討が必要であり、CPG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、今後のデータ蓄積で新しいエビデンスの構築が進むと期待される。また、前向き、後向きのレジストリ研究と全国疫学調査研究の情報を相互に比較・検討することも必要と考えられる。
- E. 結論：我が国の大型血管炎に対する診療・治療の実態を、レジストリ研究による疫学調査やCPGのモニタリング・監査等から明らかにすることは重要であり、今後も継続して進める必要がある。

### Ⅲ. 小児血管炎研究

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：

伊藤 秀一 横浜市立大学発生成育小児医療学教室 教授  
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  
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  
神田 祥一郎 東京大学医学部小児科 助教  
鈴木 啓之 和歌山県立医科大学小児科 教授  
鮎沢 衛 日本大学医学部小児科 准教授  
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

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、小児血管炎に対する理解の普及 啓発をはかる、研究成果を診断 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. 横断協力分科会の協力のもと、
  - a) 本班ホームページに各種小児血管炎研究体制に関する情報を掲載する。
  - b) 小児血管炎に関する合同シンポジウムを企画する。
  - c) 市民公開講座を開催する。

C. 結果：

1. 高安動脈炎、小児結節性多発動脈炎(PAN)、小児 ANCA 関連血管炎、川崎病の小児血管炎の疾患特性についての検討がさらに進んでいる。
2. 川崎病において、診断基準の改訂作業が進行中である。
3. 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する。
4. 小児血管炎のホームページ作成を開始した。
5. 本班、日本小児リウマチ学会、日本小児腎臓病学会、日本川崎病学会による小児血管炎に関する合同シンポジウムを本年 11 月に開催予定である。
6. 川崎病の子供をもつ親の会の市民公開講座に協力予定である。

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や公開講座を行い小児血管炎疾患の理解の普及 啓発を進める。
3. 小児血管炎に関するシンポジウムを開催し、小児血管炎研究体制の連携 充実を図る。

E. 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、実施されつつある。

#### IV. 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 京都府立医科大学 研究開発 質管理向上統合センター 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  
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  
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 田府興風会医学研究所附属北野病院腎泌尿器科センター腎臓内科 部長  
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を進める。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：現在進行中の2つの国際共同試験(DCVAS と RITAZAREM)を継続して進める。また、欧米の血管炎研究グループと協力して現在準備中の4つの国際共同試験 {ARAMIS；皮膚血管炎を対象とした治療効果の比較試験、V-PREG；患者自発報告型妊娠レジストリー、肺限局型血管炎(PLV)研究、結節性多発動脈炎(PAN)多国間後向き観察研究}の実施に向けて活動する。その他、欧米の血管炎会議へ、当分科会班員の出席を予定する。
- C. 結果：DCVAS 研究は2017年12月で登録が終了し、世界32カ国、135施設から6800症例が収集され(日本からは18施設、186症例の登録が承認)、現在、データの整理がなされている。RITAZAREM 研究は2016年11月に症例登録が終了し、世界9カ国、39施設より、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、登録が終了した(日本からは5例が登録され、4例がランダム化)。

ARAMIS 研究は、日本での IRB は昨年度に聖マリアンナ医科大学にて受理され、全目標登録症例数は90例、うち日本の目標症例数は6例として、開始準備ができています。V-PREG 研究は、患者自身が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ため、まずは質問事項の日本語化まで完了しました。昨年度に PLV-WG が、びまん性肺疾患および難治性血管炎に関する2つの調査研究班のメンバーにより設立された。昨年度の VCR Investigators Meeting において、日本と米国グループから本疾患概念等について発表があり、今後、国際共同研究として進めていくことで準備が進んでいる。PAN 研究計画については千葉大学で倫理審査中である。

- D. 考 察 結 論：現在進行中の2つの国際共同試験にわが国からも多施設が参画し、症例登録がなされたことは意義深いと考えられる。また、新たな研究への参加のための準備や立ち上げが進んでおり、わが国も参画する形で、国際共同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。

## V. 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 東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 教授  
宮崎 龍彦 岐阜大学医学部附属病院病理診断科/臨床教授

研究協力者：

池田 栄二 山口大学大学院医学系研究科病理形態学 教授  
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 特任助教  
武曾 恵理 京都大学医学部附属病院病理診断科 診療従事医師

A. 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
  - 1) GCA の大型血管病変  
症例の検索 収集を継続する。
  - 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 頭頸部外科と連携。倫理審査を通し、AAV34 症例、対照 47 症例の標本を入手した。標本 review を実施する。
  - 3) PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違  
倫理審査を通した。標本を入手する。

C. 進捗：

1. 平成 30 年 1 月 1 日以降抄録作成時までに 6 症例の依頼があり、コンサルテーションを実施 (VC009～VC014)。VC009～VC012 をバーチャルスライド化
2. 研究の進捗と今後の実施について → 班会議当日の分科会で討議

## VI. 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 教授
杉山 斉	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科慢性腎臓病対策 腎不全治療学 教授
竹内 勤	慶應義塾大学リウマチ内科学 教授
土屋 尚之	筑波大学医学医療系分子遺伝疫学 教授
長谷川 均	愛媛大学大学院血液 免疫 感染症内科学/内科学 膠原病 リウマチ 感染症 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	京都大学大学院医学研究科 リウマチ性疾患制御学講座 特定教授

研究協力者：

野澤和久	順天堂大学膠原病内科 准教授
小寺雅也	独立行政法人地域医療推進機構中京病院 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診療ガイドラインに対する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、整合性のある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)ならびに厚生省進行性腎障害研究班など他の研究班の専門機関に諮問し、その意見を統合し、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。さらに、一般市民に対する啓蒙を目的に、市民公開講座を開催する。さらに、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なった。さらに、平成 30 年 9 月 2 日(日)、13 時 30 分より東京駅 オアゾ 16F Hall B に「大型血管炎市民公開講座あなたと一緒に考える大型血管炎の診療」の標題にて市民公開講座を執り行う。

## 2. 関連学会との合同シンポジウム

2018 年 4 月 26 日から 28 日まで開催される第 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った。また、2018 年 6 月 3 日、広島にて第 117 回日本皮膚科学会総会にて当班と皮膚科学会の合同シンポジウムが開催された。また、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。

## 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なった。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)について検討し、報告する



## 【血管炎関連2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CQ解決のための多層的研究班

### 平成30年度 第2回 血管炎関連2班合同班会議 プログラム

期日：平成30年12月7日（金）

場所：都市センターホテル

#### 厚労省難治性血管炎に関する調査研究班

1. 各分科会会議 8：45－9：40  
各分科会長

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

※小児血管炎の会議は昼食時に別途開催します。小児血管炎の先生も担当の分科会にご参加ください。
2. 開会の辞 9：45－9：48

研究代表者 針谷正祥（東京女子医科大学）
3. 基調講演 9：48－10：00

厚生労働省 健康局難病対策課
4. 新研究分担者・協力者の紹介 10：00－10：03
5. 今年度の本研究班全体の活動報告 10：03－10：15

研究代表者 針谷正祥（東京女子医科大学）
6. 今年度の研究活動報告
- 6-1 中小型血管炎臨床分科会 司会 要 伸也 10：15－11：17（1題6分）

6-1.	中小型血管炎臨床分科会	要 伸也（2分）
6-1-1.	MPA/GPA ワーキンググループ	本間 栄
6-1-2.	EGPA ワーキンググループ	天野宏一
6-1-3.	PAN ワーキンググループ	要 伸也
6-1-4.	MRA ワーキンググループ	田村直人
6-1-5.	APS ワーキンググループ	渥美達也
6-1-6.	PAN 臨床調査個人票解析結果	南木敏宏
6-1-7.	MRA 臨床調査個人票解析結果	田村直人
6-1-8.	MPA・GPA 臨床調査個人票解析結果	長坂憲治
6-1-9.	AAV の QoL 解析	勝又康弘
6-1-10.	AAV の医療経済学的研究	田中榮一
- 6-2. 大型血管炎臨床分科会 司会 中岡良和 11：17－11：49（1題6分）

6-2.	大型血管炎臨床分科会	中岡良和（2分）
6-2-1.	大型血管炎前向きコホート、高安動脈炎後向きコホート研究	内田治仁
6-2-2.	巨細胞性動脈炎後向きコホート研究	杉原毅彦
6-2-3.	高安動脈炎臨床調査個人票解析結果	吉藤元
6-2-4.	バージャー病臨床調査個人票解析結果	渡部芳子
6-2-5.	大型血管炎全国疫学調査	根田直子・針谷正祥
- 6-3. 小児血管炎研究 司会 高橋 啓 11：49－12：13（1題6分）

- |        |            |       |
|--------|------------|-------|
| 6-3-1. | 高安動脈炎      | 宮前多佳子 |
| 6-3-2. | 結節性多発動脈炎   | 中野直子  |
| 6-3-3. | ANCA 関連血管炎 | 神田祥一郎 |
| 6-3-4. | 川崎病        | 鮎沢 衛  |

～ お 昼 休 憩 ～

12 : 13-13 : 15

※昼食時に 604 会議室にて「血管炎研究戦略会議」(顧問・研究代表者・各分科会長)を開催いたします。

※小児血管炎の先生方は、609 会議室にお集まりください。

- |        |                              |            |                 |
|--------|------------------------------|------------|-----------------|
| 6-4.   | 国際協力分科会                      | 司会 藤元昭一    | 13 : 15-13 : 45 |
| 6-4-1. | RITZAREM と PEXIVAS           | 猪原登志子 (9分) |                 |
| 6-4-2. | DCVAS                        | 田村直人 (5分)  |                 |
| 6-4-3. | V-PREG                       | 河野 肇 (5分)  |                 |
| 6-4-4. | PAN 国際疫学研究                   | 古田俊介 (4分)  |                 |
| 6-4-5. | Pulmonary Limited Vasculitis | 本間 栄 (7分)  |                 |
| 6-5.   | 臨床病理分科会                      | 司会 石津明洋    | 13 : 45-14 : 04 |
| 6-5-1. | 病理診断コンサルテーションシステム            | 石津明洋 (5分)  |                 |
| 6-5-2. | GCA の大型血管病変                  | 菅野祐幸 (7分)  |                 |
| 6-5-3. | AAV の上気道生検組織の病理学的特徴          | 宮崎龍彦 (7分)  |                 |
| 6-6.   | 横断協力分科会                      | 司会 高崎芳成    | 14 : 04-14 : 18 |
| 6-6-1. | 血管炎の啓発活動 (公開講座、関連学会、HP)      | 高崎芳成 (7分)  |                 |
| 6-6-2. | CPG の利用度に関する調査               | 藤井隆夫 (7分)  |                 |

## 難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究班

- |  |                                 |
|--|---------------------------------|
| 1 基調講演                                 | 14 : 30-14 : 42<br>AMED : 戦略推進部 |
| 2 研究班全体の活動報告                           | 14 : 42-14 : 52<br>研究開発代表者 針谷正祥 |
| 3 T2T に基づく治療戦略の構築研究                    | 14 : 52-15 : 06                 |
| 3-1. MPA および GPA の寛解基準の策定              | 土橋浩章                            |
| 3-2. 大型血管炎の寛解基準の策定                     | 中岡良和                            |
| 4 難病プラットフォームを利用した治療エビデンスの構築研究          | 15 : 06-15 : 41                 |
| 4-1. 難病プラットフォームを利用した血管炎レジストリ構築         | 針谷正祥                            |
| 4-2. MPA・GPA レジストリ研究                   | 長坂憲治                            |
| 4-3. EGPA のレジストリ研究                     | 天野宏一                            |
| 4-4. 大型血管炎のレジストリ研究                     | 内田治仁                            |
| 4-5. MPA・GPA の介入研究                     | 長坂憲治                            |
| 5 血管炎の診断・活動性マーカーの確立研究                  | 15 : 41-16 : 30                 |
| 5-1. MPA、GPA におけるバイオマーカー               | 長谷川均                            |
| 5-2. 好中球細胞外トラップ (NETs) 分解阻害活性を持つ ANETA | 石津明洋                            |
| 5-3. 皮膚血管炎の診断・疾患活動性判定に有用な自己抗体とバイオマーカー  | 川上民裕                            |
| 5-4. 異なる ANCA 測定法の特性比較とバイオマーカーとしての意義   | 勝又康弘                            |
| 5-5. ANCA 関連血管炎の臨床経過と遺伝子多型との関連解析       | 土屋尚之                            |
| 5-6. 小児結節性多発動脈炎と CECR1 ゲノム変異           | 中野直子                            |
| 6) 閉会の辞                                | 16 : 30-16 : 37<br>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 今年度の本研究班全体の活動報告

研究代表者 針谷 正祥(東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座リウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 特任教授)

A. 研究目的：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ことを目的とする。

B. 方法：平成 30 年度は、1) 血管炎関連学会でのシンポジウム・市民公開講座開催を通じた啓発活動、2) CPG 使用状況のモニタリング、3) CPG、診断基準、重症度分類の関連学会での承認、4)国際診断基準作成への協力、5) 血管炎症候群治療の手引き作成、6) 血管炎各疾患の疫学研究、7)血管炎患者の quality of life 研究および医療経済学的研究、8) 血管炎患者レジストリデータの収集・解析、9) 血管炎病理コンサルテーション、10) 血管炎病理学的所見における未解明問題への取り組み 11) 小児血管炎研究、12) ANCA 陽性間質性肺炎のびまん性肺疾患に関する調査研究班および海外研究者との共同研究、13) 血管炎患者に関する国際共同研究を実施した。

C. 結果： 1) 血管炎関連学会で多数の共同シンポジウムを開催し、2 回の市民公開講座を開催し、もう 1 回は開催予定である、2) CPG 使用状況に関するアンケート調査を実施した、3) CPG、診断基準、重症度分類が全ての関連学会で承認された、4)国際診断基準作成に協力し、二次解析の申請を行った、5) 血管炎症候群治療の手引き作成のためのワーキンググループを発足させ、各グループで検討を進めた、6) 難病疫学班にご協力頂き、大型血管炎の全国疫学研究を開始し、臨床調査個人票を用いた疫学研究を実施した、7)血管炎患者の quality of life 研究および医療経済学的研究を継続した、8) 血管炎患者レジストリデータとして、リツキシマブ投与 ANCA 関連血管炎患者、大型血管炎患者データを収集・解析し、関連学会で報告した、9) 血管炎病理コンサルテーションを継続し、一般の医療機関からの申し込みに対応した、10) 血管炎病理学的所見における未解明問題への取り組みを開始した、11) 小児血管炎研究で各疾患ごとの解析を進めた、12) ANCA 陽性間質性肺炎についてびまん性肺疾患に関する調査研究班と共同して海外研究者を招聘し国際ワーキンググループ会議を開催した、12) 血管炎患者に関する複数の国際共同研究を実施した。

D. 結論：分担・協力研究者の協力のもと班全体で研究課題に計画的・組織的に取り組んだ結果、それぞれの研究課題において予想以上の研究成果を得られ、その結果として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できた。

## 6-1. 中・小型血管炎臨床分科会

分科会会長：

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)教授

研究分担者：

渥美 達也 北海道大学大学院医学研究院 免疫・代謝内科学教室 教授  
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  
川上 民裕 東北医科薬科大学医学部皮膚科学 主任教授  
勝又 康弘 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座 講師  
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  
田中 榮一 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座 准教授  
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  
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：

安倍 能之 順天堂大学医学部膠原病内科学講座 助教  
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  
池田 高治 和歌山県立医科大学医学部皮膚科学教室 講師  
石黒 直子 東京女子医科大学皮膚科学講座 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 聡 新潟県立リウマチセンターリウマチ科 副院長  
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  
小川 法良 浜松医科大学第三内科 講師  
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
小林 正樹	東京女子医科大学病院 神経内科 助教
小松田 敦	秋田大学医学部血液・腎臓・リウマチ内科 准教授
坂野 章吾	愛知医科大学腎臓リウマチ膠原病内科 教授
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
関谷 潔史	国立病院機構相模原病院 アレルギー科 医長
田中 良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座 教授
田中麻衣子	マツダ病院皮膚科広島大学大学院医歯薬保健学研究科皮膚科学 主任部長
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臓リウマチ科 副腎臓センター長
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
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
宮脇 義重	京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻医療疫学分野 大学院生
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

## 6-1-1. MPA/GPAワーキンググループ

ワーキンググループ長：

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

メンバー：

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

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

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

中・小型血管炎臨床分科会長

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) 教授

- A. 研究目的：厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班は、血管炎に対する難病対策の向上および難病支援体制の充実を目的としている。
- B. 方 法：本ワーキンググループは、MPAおよびGPAに関するパートを担当する。他分科会及びワーキンググループと協同し、①診療ガイドラインの作成・普及・モニタリング・改訂、②臨床調査個人票に基づく患者および治療状況の解析、③診断・重症度分類改訂を通じた難病支援体制に関して活動を行う。
- C. 結 果：
- ①：ANCA関連診療ガイドライン2017が発刊された。Mindsで行われた診療ガイドライン作成者意見交換会で作成過程の報告を行い、他疾患の診療ガイドライン作成者と意見交換を行い、次回改訂時の参考となる情報を得た。
- ②：データ解析を行った。『MPA・GPA臨床調査個人票解析結果』抄録を参照。
- ③：難病情報センターの指定難病（MPA、GPA）の原稿を改訂した。重症度分類の調査についてワーキンググループで意見を集約し、提出した。
- D. 結 論：MPA、GPAに関し、①～③の活動を行った。

## 6-1-2. EGPA ワーキンググループ

ワーキンググループ長：

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

メンバー：

駒形 嘉紀 杏林大学医学部第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科 准教授

神田 祥一郎 東京大学小児科 助教

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

関谷 潔史 国立病院機構相模原病院 アレルギー科 医長

堀場 恵 東京女子医科大学病院 神経内科 非常勤講師

中・小型血管炎臨床分科会長

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) 教授

- A. 研究目的：現在 ANCA 関連血管炎診療ガイドラインは 2017 年に改訂され整備されたが、これは主に顕微鏡的多発血管炎と多発血管炎性肉芽腫症を対象としたものである。本研究では、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）について、現時点での臨床研究や case シリーズによる報告および専門家の意見などに基づき、EGPA の診療の手引き（仮称）を作成することを目的とする。
- B. 方 法：Minds の診療ガイドライン作成の手引きに準じて、以下の①～⑤の Clinical Question (CQ) を作成した。
- ①寛解導入療法にステロイドは有用か？
  - ②寛解導入に免疫抑制薬（シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート）は有用か？
  - ③寛解導入に生物学的製剤（リツキシマブ、メボリズマブ、オマリズマブ）は有用か？
  - ④寛解維持療法に免疫抑制薬（シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート）は有用か？
  - ⑤寛解維持療法にリツキシマブ、免疫グロブリン大量療法、メボリズマブがそれぞれ有用か？
- 個々の CQ に対するアウトカムとして、生存率、寛解率、QOL(SF36 など)、再発率、ステロイド減量効果、重篤感染症および重篤有害事象の発生率を選定した。systematic review (SR) のための文献検索は、疾患名とアウトカム事象を key word として杏林大の図書館に依頼した。Working Group メンバー 8 人を 2 人ずつ 4 つのペアに分けて SR を行い、8 人全員で推奨を決定する予定とした。
- C. 結 果：文献検索の結果、医中誌で 33 件、Cochrane から 85 件、Pubmed から 51 件の文献が抽出されたが、他の血管炎を対象としたものが多く混在するなど、適当ではないと思われるものが多かった。
- D. 考 察：RCT などのエビデンスレベルの高い研究は非常に少なく、case series などを集



めて検討することになる。今後医療疫学の専門家を交えて文献検索式の設定など、SRの方法の再検討を行う必要がある。

- E. 結 論：本研究によって、EGPA の治療指針が確立され、より適切な医療を EGPA 患者に提供することが可能になると期待される。

### 6-1-3. PAN ワーキンググループ

ワーキンググループ長：

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)教授

メンバー：

南木 敏宏 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 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

池田 高治 和歌山県立医科大学医学部皮膚科学教室 講師

石黒 直子 東京女子医科大学皮膚科学講座 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

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

鈴木 美紀 東京女子医科大学病院 神経内科 准講師

田中麻衣子 マツダ病院皮膚科広島大学大学院医歯薬保健学研究科皮膚科学 主任部長

中野 直子 愛媛大学医学部小児科学 助教

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

- A. 研究目的：中・小型血管炎に含まれる指定難病のうち結節性多発動脈炎（PAN）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を目的とする。とくに、中・小型血管炎で扱う指定難病のうち PAN を含む 4 疾患（PAN、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、悪性関節リウマチ、原発性抗リン脂質抗体症候群）はいまだガイドラインが整備されていないため、可及的に正式なガイドライン作成手順に則った診療ガイドを作成する。
- B. 方 法：中・小型血管炎メンバーより PAN ワーキンググループ（WG）を編成し、中・小型血管炎分科会統括委員会の作成した共通の企画書（SCOPE）にしたがって、治療に特化した PAN「治療の手引き」を作成する。小児・皮膚における PAN も扱う。また、PAN に関する難病のホームページや、必要に応じて診断基準・重症度分類の見直しも行う。
- C. 結 果：
- ①治療の手引きの作成：統括委員会において、診療指針作成 WG の責任者と作成メンバーを決定後、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。これらの重症臨床課題、およびアウトカムに基づき、CQ の作成、選定が完了し、文献検索/システマティックレビューが進行中である。文献検索は WG 内で独自に行うほか、具体的な CQ およびキーワードを基に日本図書館協会へも外注した。
- CQ1. 「PAN の初期治療に有効な治療薬はあるか？」
- CQ2. 「PAN の維持治療に有効な治療薬はあるか？」
- CQ3. 「皮膚型 PAN(CA) に対して有効な治療はあるか？」

これまでに、英文誌 228 編（ポジコン論文を含む）および医中誌 30 編が選定され、一次スクリーニングをほぼ終了し、二次スクリーニングが進行中である。

②厚労省からの依頼にしたがい、PAN についても中小型血管炎班の難病ホームページ（疾患解説、FAQ）の修正を行った。

- D. 考 察：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、研究継続性ととも、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、臨床個票を用いた科学的な検証（疫学研究）の実施に向けた体制が整い、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。PAN を含む 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。
- 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、PAN を含む指定難病 4 疾患の治療の手引き作成と重症度分類等の見直しにより、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。

#### 6-1-4. MRA ワーキンググループ

ワーキンググループ長：

田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科 教授

メンバー：

安倍 能之 順天堂大学医学部膠原病内科学講座 助教

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

川上 民裕 東北医科薬科大学医学部皮膚科学 主任教授

小林 正樹 東京女子医科大学病院 神経内科 助教

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

中・小型血管炎臨床分科会長

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) 教授

- A. 研究目的：悪性関節リウマチ (malignant rheumatoid arthritis: MRA) は血管炎をはじめとする関節外症状をみとめ、難治性もしくは重篤な臨床病態を示す指定難病である。中・小型血管炎に含まれる指定難病のうち MRA 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) 等の作成および改訂、個人調査票を用いた研究を主体的に実施することを目的とする。MRA は免疫異常いまだガイドラインが整備されていないため、可及的に正式なガイドライン作成手順に則った診療ガイドを作成する。
- B. 方法：中・小型血管炎メンバーより MRA ワーキンググループ (WG) を編成し、中・小型血管炎分科会統括委員会の作成した共通の企画書 (SCOPE) にしたがって、治療に特化した MRA 「治療の手引き」を作成する。MRA の皮膚病変、神経病変も扱う。また、MRA に関する難病のホームページ、必要に応じて診断基準・重症度分類の見直しも行う。
- C. 結果：
- ①治療の手引き作成：統括委員会において、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) が作成された。これらの重症臨床課題、およびアウトカムに基づき、MRA における CQ の作成、選定が完了し、文献検索/システムティックレビューを行っている。文献検索は WG 内で独自にも行っているほか、具体的な CQ およびキーワードを基に日本図書館協会へも外注している。
- CQ1. リウマトイド血管炎 (RV) に対してグルココルチコイド (GC) は有用か？
- CQ2. RV に対して GC と免疫抑制薬の併用は有用か？
- CQ.3 RV に対して生物学的抗リウマチ薬は有用か？
- CQ4. RV に対して血漿交換療法は有用か？
- 上記の CQ について現在、文献検索、スクリーニングを行っている。
- ②厚労省からの依頼により、中小型血管炎班の難病ホームページ (疾患解説、FAQ) の MRA について修正した。
- ③MRA の個人調査票について、修正が必要な箇所がないか検討した。

- D. 考 察：MRAは関節リウマチ患者に発症する血管炎を伴う難治性病態であり、その治療のエビデンスが十分でないこと、関節リウマチ自体の治療がこの10年で大きく変貌していること、などから治療指針の整備が必要である。今後は具体的な工程表に基づいて、診療指針を研究機関である来年度内に作成できるよう作業を進めてゆく。
- E. 結 論：MRAの治療の手引き作成と個人調査票や重症度分類等の見直しにより、本疾患の診療水準が向上することが期待できる。

## 6-1-5. APS ワーキンググループ

ワーキンググループ長：

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

メンバー：

勝又 康弘 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座 講師

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

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

村川 洋子 島根大学医学部内科学講座・内科学第三 准教授

中・小型血管炎臨床分科会長

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) 教授

- A. 研究目的：抗リン脂質抗体症候群(APS)は病原性自己抗体である抗リン脂質抗体の存在下で出現する動静脈血栓症や妊娠合併症であり、とくに血栓症の発症には抗リン脂質抗体の向炎症機能が重要と考えられている。また、血栓症の発症には 2nd hit が必要とされ APS 非発症の抗リン脂質抗体陽性例の予防治療についてはケースによってはエキスパートの間でも見解の違いが認められる。一方、急速に全身の血栓症を発症する劇症型 APS と呼ばれる稀な病型があり予後は極めて不良で集学的治療が行われる。このように APS の診療においては様々な状況に応じた治療が必要となる一方、専門医間でもその均てん化は不十分である。これら背景を踏まえて APS の治療ガイドラインを作成する。
- B. 方 法：事務局・診療ガイドライン作成組織を編成し、ガイドライン作成のタイムスケジュールを決定する。エキスパートオピニオンによって APS 治療に関する CQ(Clinical Question)を抽出し、PICO table および検索式を作成し、PubMed, CENTRAL, EMBASE で文献検索を行う。得られた文献を用いたシステマティックレビューや推奨度決定は GRADE 法に基づいて行い治療ガイドラインを作成する。
- C. 結 果：当科内に事務局をおき、APS 診療のエキスパート 6 名からなるパネル委員会を編成した。タイムスケジュールは 2018 年 12 月でシステマティックレビューを、2019 年 6 月で推奨作成することを想定し作成した。CQ は①抗リン脂質抗体陽性者への 1 次予防治療はすべきか ②APS 患者の治療はどのようにすべきか (動脈血栓症・静脈血栓症それぞれに対して急性期及び慢性期の治療を解析) ③劇症型 APS 患者の治療はどのようにすべきか の 3 項目が抽出された。それぞれの CQ に対して PICO table を作成して、それをもとに検索式を作成した。検索式については事前に PubMed において重要論文(positive control)が抽出されることを確認している。検索式を図書館協会に送付し、現在同協会において文献検索中であり (EMBASE については当科で別個に検索している)、文献集積が出来次第システマティックレビューを開始する。
- D. 考 察：事前の予備的な検索結果によると CQ①、②に関してはメタ解析が可能な項目が複

数ある一方、CQ③に関しては該当する良質な臨床研究が乏しく narrative な解析になることを想定している。

- E. 結 論：当初の予定より遅れているが概ね APS 治療ガイドライン作成は順調に進んでいる。

## 6-1-6. PAN 臨床調査個人票解析結果

研究分担者

南木 敏宏 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 教授

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) 教授

- A. 研究目的：本邦における結節性多発動脈炎（PAN）の臨床像を明らかにし、疫学的観点、病変部位と、臨床検査成績や治療との関連を統計学的に検討する。
- B. 方法：特定疾患治療研究事業において、2013年度、2014年度に新規にPANとして登録された患者178例の臨床調査個人票を電子ファイル化したデータを用いた。全例を解析対象とし、全体像に加え、男女別、年齢別、臓器症状別、治療別での検討を行った。
- C. 結果：患者の内訳は男性75名、女性103名、平均年齢は $64.5 \pm 20.3$  (mean $\pm$ SD) 歳であった。臨床的にPANと診断された例は27.6%、病理学的所見から診断された例は11.5%、両者を加味して診断された例は60.9%であった。なお病理学的検査は71.3%で施行されていたが、中・小動脈フィブリノイド壊死性血管炎を認めた例はそのうち11.2%であった。HBs抗原陽性率は3.9%であった。全身症状としては、発熱が55.2%の症例に認められた。臓器症状としては、筋肉・関節症状を74.7%に、皮膚症状を73.0%に、精神神経症状を50%に、呼吸器症状を32.6%に、腎症状を19.7%に認めた。また、心症状を9.0%、眼症状を7.9%、鼻・耳症状を6.7%、消化器症状を6.2%に認めた。検査所見としては、CRPが $4.2 \pm 8.4$  mg/dL (mean $\pm$ SD)、MPO-/p-ANCA陽性率は30.5%、PR3-/c-ANCA陽性率は11.0%であった。血管造影検査施行率は20.7%で、そのうち腹部大動脈分岐部の多発性小動脈瘤・壁不整・狭窄を認めた例は27.0%であった。治療は全例でステロイドが用いられており、プレドニゾロン換算最大投与量の平均は32.5 mg/日、ステロイドパルス施行率は23.6%であった。免疫抑制剤の併用率は28.7%であり、その中でシクロホスファミドが49.0%と最も多く使用されていた。

男女別の比較検討では、男性で病理学的検査施行率が76.0%と高かったが、主たる組織像を認めた率に有意差はなかった。年齢別の検討では、65歳以上の患者で全身・腎・呼吸器症状を有する率が高く、65歳未満の患者では皮膚症状を有する率が高値であった。臓器症状の有無別の検討では、腎・呼吸器症状を有する患者で平均発症年齢が71歳と、全体像と比較し高齢であった。腎症状を有する患者では、呼吸器・心・眼症状の合併率が高く、一方で呼吸器症状を有する患者では、全身症状や心症状の合併率が高かった。なお腎・呼吸器症状を有する患者では、MPO-/p-ANCA陽性率がそれぞれ62.9%、46.6%と高率であった。また消化器症状を有する患者では、炎症反応がより高値で、ステロイドパルス施行率が63.6%と高かった。治療別の検討では、ステロイドパルスが施行された患者ではステロイド最大投与量も多かった。また腎・消化器症状を多く有し、CRPが高値であった。免疫抑制剤併用の有無で比較すると、併用群では全身症状や鼻・耳症状を有する率が高かった。なお免疫抑制剤のうち、シクロホスファミドはCRPが高い症例や呼吸器症状を有する症例で併用される傾向を認



め、その他の免疫抑制剤（アザチオプリン、メトトレキサート）併用群と比較し、ステロイド最大投与量は有意に多かった。

- D. 考 察：2013、2014 年度に新規登録された PAN 患者は、過去の報告と異なり女性の割合が高かった。PAN の発症原因として以前欧米で報告された B 型肝炎ウイルス感染との関連は本邦では稀であった。PAN では ANCA の陽性率は低いとされているが本解析では MPO-/p-ANCA は約 30%、PR3-/c-ANCA は 10%に認められた。日本人 PAN の特徴であるか、また ANCA 関連血管炎との鑑別も検討する必要がある。65 歳未満の患者では、皮膚症状を有する率が高く、全身症状を有する率が低く、CRP が低値であった。また 65 歳以上の患者では腎・呼吸器症状を多く有し、さらには MPO-/p-ANCA 陽性率が高いことから、ANCA 関連血管炎に類似した特徴を持っていた。このように年齢により症状などの違いがあることも見出された。なお本邦のみでなく世界的にも PAN の症例数が少ないため、PAN の治療は確立されていないが、ステロイドパルスや免疫抑制剤は消化器、呼吸器病変を認める例に多く用いられ、またステロイド最大投与量も多いことが分かった。
- E. 結 論：PAN は中高齢者に好発し、多彩な臨床症状を呈する。臨床所見と病理学的所見を合わせて診断されることが多く、臓器症状や重症度に応じて治療選択がなされている。

## 6-1-7. MRA 臨床調査個人票解析結果

### 研究分担者

田村 直人(兼務)	順天堂大学医学部膠原病内科 教授
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)教授
川上 民裕	東北医科薬科大学医学部皮膚科学 主任教授
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
針谷 正祥	東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座 特任教授
研究協力者	
安倍 能之	順天堂大学医学部膠原病内科学講座 助教
小林 正樹	東京女子医科大学病院 神経内科 助教
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

- A. 研究目的：悪性関節リウマチ (malignant rheumatoid arthritis: MRA) は血管炎をはじめとする関節外症状をみとめ、難治性もしくは重篤な臨床病態を示す指定難病である。本邦における MRA 患者の診療実態、臨床情報、社会活動を、経時的変化を含めて評価することにより、MRA の診療の向上ならびに治療指針作成に反映させる。
- B. 方法：2003 年度から 2014 年度までの厚生労働省に集積された MRA 臨床個人調査票データベースを用いて、患者背景・治療内容・患者の社会活動状況などについて後方視的かつ横断的に評価し、年度ごとの経時的変化について解析を行った。
- C. 結果：MRA 患者の平均年齢は 2003 年次 62.0 歳から 2014 年次 65.1 歳と緩徐に上昇、性差は女性が約 70~73%で変化は見られなかった。MRA 分類基準の各分類基準項目の充足率には、概ね変化を認めなかった。治療に関しては DMARDs・免疫抑制薬併用率の上昇と、副腎皮質ステロイド用量の減少、NSAIDs・手術療法・血漿交換療法の併用率低下が示された。関節リウマチの Steinbrocker 分類における進行例は経時的に減少し、同様に CRP、赤沈値も低下した。社会活動については、「療養」「入院」が年々減少し、「家事労働」「労働」が増加した。
- D. 考察：MRA 患者は全体的に経時的な治療内容の変化や炎症の低下、社会活動の向上がみられており、関節リウマチ治療の変貌によるものと考えられた。しかし、臓器障害や免疫異常の内容には経時的な差は認められず、重症病態は依然として存在していると考えられた。今後もさらに解析を進めていく。
- E. 結論：本邦における MRA 患者の治療内容や社会活動に経年的な変化がみられ、さらなる解析が必要と考えられる。

## 6-1-8. MPA・GPA 臨床調査個人票解析結果

研究分担者

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

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) 教授

- A. 研究目的：指定難病では毎年臨床調査個人票が記載され、多くのデータが蓄積されている。これらのデータの利用により、患者特性や全国レベルでの治療の動向を把握することが可能となる。臨床調査個人票を用いた MPA、GPA の先行研究では、シクロホスファミド (CY) 使用率の低いこと、腎障害例での血漿交換併用が報告されている。昨年、ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン (CPG) が発行されたが、発行後にはモニタリングと CPG 遵守状況の分析を行い、CPG 改訂に役立てることが大切である。そこで、最近における、MPA、GPA に関する患者特性と全国レベルでの治療状況を把握することを目的とする。
- B. 方 法：MPA、GPA について 2012～2014 年度の 3 年間のデータを解析する。データベースより、厚労省診断基準に合致する新規発症例を抽出し、発症時の年齢、性別、などの人口動態的な情報、各臓器症状、血液一般検査、BUN、Cr などの腎機能、CRP、p-ANCA、c-ANCA、MPO-ANCA、PR3-ANCA など免疫検査の結果を集計する。次に、初回寛解導入時の治療内容について、グルココルチコイド (GC) 投与量、併用した免疫抑制薬について解析する。
- C. 結 果：データベースに登録された患者数は、下表のようであった。

	新規		更新	
	MPA	GPA	MPA	GPA
2012 年度	1300	242	3711	1263
2013 年度	1016	166	2852	926
2014 年度	261	57	590	161

2014 年度は MPA、GPA の新規・更新ともに極端に症例数が少ないことから未入力が多いと想定された。このため、2012・2013 年度を解析対象例とした。解析可能であった新規発症例 (2012 年、2013 年) は、MPA888 例、GPA174 例であった。MPA は平均年齢 72.4 歳、GC パルス併用は 28.7%、平均 PSL 使用量は 38.5mg/day、CY 併用は 21.7%であった。一方、GPA は平均年齢 61.8 歳、GC パルス併用は 24.1%、平均 PSL 使用量は 45.2mg/day、CY 併用は 54%であった。

- D. 考 察：MPA は GPA と比較して登録症例が多く、高齢であった。治療に関して、MPA では PSL 使用量が少なく、CY 併用割合が少なかった。
- E. 結 論：本邦における MPA、GPA の患者特性および CPG 発行前の治療パターンが確認された。

## 6-1-9. AAV の QoL 解析

研究分担者

勝又 康弘 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座 講師

- A. 研究目的： ANCA（抗好中球細胞質抗体； anti-neutrophil cytoplasmic antibody）関連血管炎（AAV）には、多発血管炎性肉芽腫症（granulomatosis with polyangiitis; GPA）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; EGPA）、顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis; MPA）が含まれるが、欧米に比べ日本人に発症の多いミエロペルオキシダーゼに対する ANCA（MPO-ANCA）陽性の AAV の克服には、日本人を対象にした質の高いエビデンスの研究が必要である。一方、近年の AAV に対する国際的な治験・臨床研究においては、SF-36v2®で測定される健康関連 QOL は主要なアウトカムの 1 つされている。SF-36 は、健康関連 QOL を測定するための、科学的で信頼性・妥当性を持つ尺度であり、ある疾患に限定した内容ではなく、健康についての万人に共通した概念のもとに構成されており、様々な疾患の患者や、病気にかかっていない健常人の QOL を測定できる。疾病の異なる患者の間で QOL を比較したり、患者の健康状態を健常人と比較したりすることも可能である。また、EQ-5D は、医療従事者でなくとも簡易に測定できる健康関連 QOL の尺度として幅広く用いられている調査票であり、とくに、医療技術の経済評価に用いられている。しかし、AAV 患者における QOL の研究は国内外で不足しており、とくに日本人 AAV 患者においては、SF-36 や EQ-5D の妥当性は十分検証されておらず、また日本人 AAV 患者における健康関連 QOL の実態も不明である。本研究では、AAV 患者における SF-36 や EQ-5D といった既存の QOL 測定方法の妥当性の評価を行い、日本人 AAV 患者の QOL 実態を明らかにし、疾患活動性の指標である Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) version 3 や、蓄積障害の指標である、Vasculitis Damage Index (VDI) などそのほかの AAV の各指標との相互の関連を検討することを主な目的としている。初年度は、東京女子医科大学病院膠原病リウマチ内科・腎臓内科に通院・入院した AAV 患者を対象として、2 年目は、岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科に通院・入院した AAV 患者も加えて解析した。3 年目は、さらに聖マリアンナ医科大学病院リウマチ・膠原病・アレルギー内科に通院・入院した AAV 患者も加えて解析した。また、「仕事の生産性及び活動障害に関する質問票」(WPAI-GH) も追加して、医療経済的解析に資するデータを収集した。
- B. 方法： 2017 年 11～2018 年 2 月に、東京女子医科大学病院膠原病リウマチ内科・腎臓内科、岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科、および聖マリアンナ医科大学病院リウマチ・膠原病・アレルギー内科に通院・入院した AAV 患者に、SF-36、EQ-5D、WPAI-GH、および患者基本情報からなるアンケートを配布した。同時に、臨床情報を収集し、BVAS、VDI を算出した。SF-36 や EQ-5D などの指標を日本人国民標準値と比較した。
- C. 結果： AAV 患者 97 名からデータを回収した。患者背景は、平均年齢 66 歳、女性 65 名、MPA42 名、GPA29 名、EGPA23 名、平均罹病期間 6 年、平均ステロイド内服量（プレドニ

ゾロン換算) 9 mg/日、平均 BVAS 4.4、平均 VDI 1.5 であった。SF-36 における身体的健康と精神的健康と役割/社会的健康のサマリースコア (physical component summary (PCS)、mental component summary (MCS)、role component summary (RCS)) は、年齢性別調整後の各平均 34.8、51.6、38.8 であり、国民標準値 (各 50) と比較し、PCS と RCS は有意に ( $p < 0.001$ ) 低値であった。また、すべての各下位尺度において、国民標準値と比較し、有意に ( $p < 0.05$ ) 低値であった。平均 EQ-5D 値は 0.750 であり、年齢性別調整日本国民標準値 (0.880) と比較し、有意に ( $p < 0.001$ ) 低値であった。いずれも、各施設の患者に分けて検討しても同様の結果であった。また、WPAI-GH の有効回答は 88 名から得られ、うち 26 名 (30%) が就労していた。就労者において、absenteeism (病気による欠勤や休業) は、平均 16% で、presenteeism (病気で生産性が低下した状態であるものの職場には出ていること) は、平均 32% であった。

- D. 考 察 : 対象 AAV 患者の QOL は全般的に国民標準に比べて低かったが、一部については、明かな低下はなかった。また、これらの傾向について、施設間の違いはなかった。日本人 AAV 患者において、疾病 (AAV) が仕事の生産性に大きく影響していることが明らかになった。
- E. 結 論 : SF-36 や EQ-5D の有用性を日本人患者集団で評価できたと考えられた。医療経済的解析に資するデータも収集できた。

## 6-1-10. AAV の医療経済学的研究

研究分担者

田中 榮一 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座 准教授

- A. 研究目的：日本人 ANCA 関連血管炎 (AAV) 患者における初発または再燃時の寛解導入療法における診療実態および医療費を明らかにする。
- B. 方法：Medical Data Vision データベースを用い、2008 年 4 月から 2017 年 4 月に、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 (EGPA)、ANCA 関連血管炎 (AAV) の病名が付与されている入院患者 24,673 件のうち、退院時、サマリー病名に MPA、GPA、EGPA、AAV がある 8,402 件を抽出。さらに寛解導入薬剤として高用量ステロイド (プレドニゾロン換算で 30mg 以上もしくはステロイドパルス療法) もしくは免疫抑制剤 (リツキシマブ (RTX)・シクロフホスファミド (IVCY)・メトトレキサート (MTX)・ミコフェノール酸モフェチル (MMF)) を投与されている患者でかつ当該期間中の初回入院 3,633 件を抽出した。さらに入院日数が 7 日以上であり、主病名かつ最も医療資源を投入した病名となっている 2,188 例を解析対象とした。尚、薬剤費用は 10 割負担とした。
- C. 結果：解析症例 2,188 例の内訳は、MPA (987 件)、GPA (235 件)、EGPA (381 件)、AAV (585 件) であった。これらの患者における記述的な検討においては、日本人 AAV では MPA が多く、また、MPA 症例はより高齢であった。治療においては、AAV 全般でステロイドパルス施行率が高く、RTX 及び IVCY 療法の施行率は比較的 low、MMF や MTX はほとんど使用されていないことが明らかとなった。さらに、EGPA では免疫グロブリン静注療法 (IVIG) 施行が高率であること、MPA では血漿交換率が高いことなどが明らかとなった。転帰は、EGPA, GPA, MPA の順に悪化していた。1 回あたりの入院費用の中央値は、MPA, GPA, EGPA, AAV の順にそれぞれ、1,467,872 円、1,384,793 円、1,465,992 円、1,351,640 円だった。IVCY 投与例 (全体で 17.2% に投与) では 1,795,908 円と軽度の増加にとどまったが、RTX 投与例 (全体で 5.1% に投与) では 3,011,279 円と約 2 倍となった。また IVIG 投与例 (全体で 8.8% に投与) では 2,825,215 円とさらに高額となり、血漿交換を行った例 (全体で 5.1% で施行) では 3,940,299 円と約 3 倍になった。
- D. 考察：以前、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の検討において、日本人 AAV 患者の一般的なプロトコールを作成し、寛解導入時・維持療法時などの治療時期別に社会的観点からみた直接医療費についての検討を行ったが、そこで得られたモデルケースにおける検討結果と本検討の結果は類似していた。また、日本人 AAV 患者の労働生産性の検討の結果についても、触れる予定である。
- E. 結論：大規模の診療データベースを用いた検討では、日本人 AAV の入院寛解導入療法では、RTX や IVIG 使用や血漿交換施行により高額になるという現状が明らかとなった。我が国の AAV 患者における医療の最適化を目指して、引き続き医療経済学的検討を進めていく予定である。

## 6-2. 大型血管炎臨床分科会

分科会会長：

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 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)  
佐伯 圭吾 奈良県立医科大学疫学・予防医学講座 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  
中村 好一 自治医科大学公衆衛生学部門 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  
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 院内講師

研究協力者：

伊藤 秀一(兼務) 横浜市立大学産生成育小児医療学 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  
根田 直子 東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学講座 助教  
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  
永渕 裕子 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 講師  
松原 優里 自治医科大学公衆衛生学部門 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

## 6-2-1. 大型血管炎前向きコホート、高安動脈炎後向きコホート研究

研究分担者

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

- A. 研究目的：大型血管炎である高安動脈炎（TAK）および巨細胞性動脈炎（GCA）は希少難病であり、エビデンス蓄積が不十分のため治療法・診断法は未確立である。本研究では疫学調査として、後ろ向き研究で TAK に関するエビデンスを収集してその臨床像を明らかにするとともに、TAK と GCA 両大型血管炎に関する前向き研究では寛解導入治療の現状と有効性に関して調査を行うことを目的とする。
- B. 方法：多施設共同で TAK と GCA 患者を登録し、前向き・後ろ向きに検討する。1) 臨床的特徴および画像検査、2) ステロイド療法、免疫抑制薬、生物学的製剤の内容、寛解導入率と再発率、3) ステロイド療法中の重篤な有害事象の発現状況、4) 治療あるいは原疾患に関連した後遺症の実態、5) 生存率について解析を行い、本邦の TAK あるいは GCA の診療ガイドライン作成に有用なエビデンスの構築、現行の重症度分類の見直しを目指す。加えて、TAK と GCA の臨床像、治療反応性、安全性の比較を行うとともに、両疾患の診断と分類方法について検討する。
- C. 結果：前向き研究は、2018年11月16日の時点で、新規発症の TAK60例、GCA100例の登録状況である。現在前向きに3年間のデータを蓄積中である。TAKの後ろ向き研究においては、2007年4月1日から2014年4月30日までの期間に、新規発症あるいは再燃し新たに免疫抑制療法強化が必要であった患者を登録した。全185例の登録のうち、除外患者以外で発症年齢が明らかな新規発症 TAK患者129例を対象とした。全体のうち約6割の患者が1990 ACRの TAK基準を満たしたが、1人以外 GCAの基準は満たさなかった。平均発症年齢は35歳、女性が84%、40歳未満発症が全体の約3分の2であった。発症年齢は、女性では15歳～25歳がピークだが、男性には発症年齢に特に傾向は認められなかった。発症時年齢40歳未満（yoTAK）と40歳以上（eoTAK）で2群に分けた。高血圧、糖尿病および脂質異常症生活習慣病の合併率は eoTAK群で高かった。ARの合併は eoTAK群で多い傾向にあった。HLA-B52保有率はどちらの群も約6割程度であった。発症時臨床症状は両群で差がなかった。発症後2年以内の寛解達成率はどちらの群でも約9割以上と高かった。また、どちらの群も約半数が寛解達成後再燃なく経過した。3名の患者が死亡したが、生存率には群間に差は認められなかった。
- D. 考察：40歳を境に、それより若年発症と高齢発症にわけたが、臨床症状や血管罹患部位などに大きな差は認められなかった。
- E. 結論：この抄録の一部は2018年 ACRの oral presentationにて発表した。



## 6-2-2. 巨細胞性動脈炎後向きコホート研究

研究分担者

杉原 毅彦 東京都健康長寿医療センター・膠原病・リウマチ科 部長

中岡 良和 国立循環器病研究センター血管生理学部 部長

- A. 研究目的：巨細胞性動脈炎(GCA)は副腎皮質ステロイド療法が有効であるが、グルココルチコイド(GCs)減量中の再燃を30-50%程度で認めるため、長期の副腎皮質ステロイド療法の継続が必要となる。GCAの罹患血管は従来、側頭動脈病変を中心とする頭蓋動脈と考えられ、GCAの疾患活動性評価は主に頭蓋動脈病変により行われてきた。一方で、画像診断の進歩に伴い、GCAでも大動脈と大動脈分枝の病変に血管炎を発症初期から高頻度に認めることが明らかとなったが、大動脈と大動脈分枝の病変の評価は十分に行われていない。本研究では高安動脈炎(TAK)とGCAの疾患活動性を共通の方法で評価し、GCAの大動脈病変が治療成績に及ぼす影響につき評価する。また、我が国での日本人GCAの臨床的特徴と副腎皮質ステロイド療法、免疫抑制薬の有効性と安全性を評価する。
- B. 方法：難治性血管炎に関する調査研究班の30施設に参加いただき、145名のGCA患者について、患者背景、治療内容、疾患活動性、治療法反応性に関する臨床情報を取得した。大動脈病変合併GCA(LVL群)が77名同定され、大動脈病変合併のないGCA68名(Non-LVL群)をコントロールとして、臨床像、寛解達成率、再燃率、GCs低用量での寛解達成率を評価した。疾患活動性は側頭動脈病変、顎動脈病変、眼動脈病変、頭蓋内の内頸動脈から大脳動脈/脳底動脈病変、頸動脈病変/椎骨動脈病変、鎖骨下動脈から腋窩動脈/上腕動脈の病変、胸部大動脈病変、大動脈閉鎖不全症、冠動脈病変、肺動脈病変、腹部大動脈病変、腎動脈病変、腸骨動脈/大腿動脈病変の計13領域について評価された。また、大動脈病変合併GCAで治療開始後の画像所見が得られた39名に関して、疾患活動性と画像上の進行との関連を評価した。
- C. 結果：Non-LVL群の臨床像は従来からの欧米の報告に一致していた。またLVL群はNon-LVL群より頭蓋動脈病変の頻度が少なかった。治療開始時のLVL群の画像所見は、動脈狭窄や動脈瘤は少なく、壁肥厚、壁浮腫、PET-CTでのFDGとりこみが主な所見であった。初期の寛解達成率は両群で同等であったが、LVL群はNon-LVL群と比較して、PSL7.5mg/day以上のフレアの頻度が高く、低用量GCsの寛解(PSL7.5mg/day以下+寛解+フレアなし)を達成しにくかった。観察期間2年間でLVL群の血管の構造的進行は9例に認め、構造的進行を認めた群は寛解を達成しにくかった。
- D. 考察：本邦のGCAの特徴と、大動脈病変合併の臨床的意義が明らかとなった。
- E. 結論：研究計画に従って、第一段階の研究目的を達成できたと考えられる。今後TAKの後ろ向きコホートのデータとの比較からTAKとGCAの臨床的特徴の違いが明らかになると期待される。また、前向きコホートの解析から、寛解の継続と、血管の構造的進行とGCA/TAKあるいは治療によるダメージとの関連が明らかになると期待される。

### 6-2-3. 高安動脈炎臨床調査個人票解析結果

研究分担者

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 院内講師  
中岡 良和 国立循環器病研究センター血管生理学部 部長

- A. 研究目的：高安動脈炎の臨床調査個人票データを基にした疫学研究を行った。厚労省より、2013年度（新規211人、更新2,584人）および2014年度（新規56人、更新533人）の臨床調査個人票データを入手した。しかし、例えば2013年度の全国登録患者数が6,101人であるのに対して患者数が少なく、いくつかの都道府県データが含まれていないことが判明した。また、2013年と2014年で患者数が大きく異なる点に疑問が持たれた。そこで、2013年度（新規、更新）のデータのみを研究対象とした。渡部らの既報（Watanabe, *Circulation*, 2015）では、2001～2011年度の10年間の新規登録患者1372人を扱い、発症年齢、性別、症状、合併症、重症度などを解析しているが、新規患者のみであるため、層別化解析において、罹患期間1年未満と1年以上の比較しかできていないし、また、治療に関するデータが扱われていない。そこで、今回は新規のみならず更新患者も対象とし、より長い罹患期間で層別化し、合併症、重症度を比較すること、および、治療データの解析を目的とした。
- B. 方 法：2013年度の新規211人、更新2,584人の臨床調査個人票を対象とし、罹患期間 ≤ 5年、5～20年、> 20年の層別化による解析を試みた。Nが大きいため、手計算を避け、Microsoft Excelの論理式を用いて統計した。まず、データクリーニングを行った。新規登録患者211人のうち、発症年の情報が欠失している18人と、発症年齢や初診日の値に矛盾がある1人を除外し、192人に絞った。継続登録患者2,584人のうち、発症年の情報が欠失している271人と、発症年齢や初診日などの値に矛盾がある110人を除外し、2,203人に絞った。
- C. 結 果：
- 【罹患期間】 継続登録患者2,203人の罹患期間は、0～70年までの幅広い分布を示した。しかし、新規登録患者192人の罹患期間を調べたところ、30年を超える罹患期間を有する症例が少なからず含まれることが判明した。経過が長い症例は新規患者の概念に合致しないため、罹患期間が5年を超える患者42人を除外し、最終的に150人に絞り込んだ。
- 【発症年齢、性比】 継続登録患者2,203人の発症年齢を調べたところ、20代が最多、ついで10代であり、男女比は1:8であった。一方、新規登録患者150人（発症5年以内に限定）の発症年齢は、60代が最多であり、男女比は1:4であった。
- 【重症度分類】 新規登録患者ではII度（＝ステロイドを使用して安定）が最多であり、I度（＝ステロイドフリーで安定）は少なかった。継続登録患者を罹患期間 ≤ 5年、5～20年、> 20年で層別化すると、経過が長くなるにつれI度の割合が増すことがわかった。また、> 20年の群ではIV度（＝重大な合併症）の割合が高かった。
- D. 考 察：2013年度の全国登録患者数が6,101人であり、今回入手した2,353人のデータでは全国の患者数に満たないが、その理由は、都道府県によっては詳細な集計がなされていないためであろうと推測された。この点は本研究のlimitationである。新規登録患者にもかかわらず、経過が長い症例が含まれていたが、(1) 継続申請が中断した患者が再度新規登録をした可能性や、(2) 小児慢性疾患保持者が成人して特定疾患の新規登録をした可能性が考えられた。新規登録患者については、罹患期間5年以内の症例のみに絞り込んだが、非典型例

である高齢男性が少なからず含まれており、問題となった。2013年度の時点では巨細胞性動脈炎（GCA）が指定難病ではなかったため、経済補助を目的としたGCA患者が混入していると推測された。このように診断が曖昧である点は本研究のlimitationである。「Large vessel vasculitis（LVV）患者の疫学研究」として捉え直した方がよいかもしれない。

- E. 結 論：2013年度一年分の新規150人および継続2,203人の高安動脈炎患者の臨床調査個人票を解析した。しかし、診断について問題があると考えられた。今後、(1) 症状を集計し、既報のデータと比較する。また、(2) 治療（ステロイド有無、PSL換算量、免疫抑制薬有無、手術歴）のデータを解析し、新規の報告としてまとめる予定である。

#### 6-2-4. バージャー病臨床調査個人票解析結果

研究分担者

渡部 芳子 川崎医科大学生理学 1 特任講師

中岡 良和 国立循環器病研究センター血管生理学部 部長

- A. 研究目的：日本における近年の難病認定のための診断基準で診断されたバージャー病の受給者数および推定有病率の推移と初診時の臨床像を明らかにする。
- B. 方法：受給者数は、難病センターHPのデータ (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>) を参照した。また、バージャー病の2013-2014年度臨床調査個人票のうち、新規受給者の臨床データを解析した。データは、難治性血管炎調査研究班が研究課題として厚生労働省に申請し使用が許可された、バージャー病受給者の臨床調査個人票データベースを利用した。全体像に加え、若齢者（登録時年齢50歳未満）と高齢者（登録時年齢50歳以上）、喫煙歴のある患者とない患者、男性と女性との比較も行った。なお、データベースに入力されていたデータは、全受給者分ではなかった。
- C. 結果：バージャー病の受給者数および推定有病率は、2000年10,089人、7.95/10万人から2014年7,043人、5.54/10万人に漸減した。2013-2014年度の臨床調査個人票データに98人の新規申請のデータがあった。9例をデータの入力欠損のため除外し、89例について解析した。男性は77例（87%）、女性は12例（13%）だった。登録時の年齢は35-39歳が最多で50歳未満が53例（60%）、推定発症年齢はそれより中央値で1歳若く、50歳未満が65%だった。女性の多くは登録時年齢も推定発症年齢も40歳以上だった。喫煙歴を有する者は82例（92%）であった。年齢群間でも男女間でも、喫煙率と喫煙本数に差はなかった。動脈硬化ないしその危険因子を有した患者は12例（13%）で、登録時年齢50歳以上では（28%）50歳未満で（4%）よりも多かった。登録時年齢50歳未満の2人は危険因子の保有のみで、動脈硬化ありの全4例は50歳以上であった。初診時の症状では、94%の患者が指趾の冷感・しびれ感・色調変化を、76%が指趾の安静時疼痛を、45%が指趾潰瘍（壊死を含む）を有した。逍遥性静脈炎を呈した患者は7%で、全例喫煙歴があった。上肢動脈の罹患率は54%に、下肢動脈の罹患率は69%にみられた。罹患動脈について、最も多かったのは下腿動脈（58%）で、次いで前腕動脈（36%）、膝窩動脈（16%）であった。上肢にしか病変を有さない患者が28例（31%）みられた。重症度分類では、潰瘍や壊死を有さず、疼痛を含めた全症状が保存的治療のみで日常生活の許容範囲にあったもの（1度と2度）は39例（44%）、より重症（3度以上）の患者が50例（56%）であった。喫煙歴が無い患者は4例（57%）が1度だった。登録までに小切断を受けた患者が3例（3%）あった。
- D. 考察：難治性血管炎研究班による1993年TA0推計有病率は7-10/10万人で、今回推計した2000年の7.95/10万人と矛盾しなかった。女性の割合は1993年の調査では9.3%で、今回は13%に増加した。これには日本で喫煙者の割合は漸減しているが、男性と比べて女性では減少が鈍く、近年は喫煙者の約1/4が女性であることが関連したかもしれない。患者は画像所見を審査した上で認定されており、ASO患者を含んだ可能性は低い。しかし動脈造影で「動脈硬化所見なし」に非該当や、「動脈硬化所見なし」でも合併症で動脈硬化の保有がみられた。可能性として、動脈硬化が四肢末端のバージャー病病変部と離れた部位で存在した患者があり得た。動脈硬化の発現は若年化しており、本疾患が動脈硬化と並存する場合も想定が必要かもしれない。動脈病変は各肢で不揃いに進行する。また静脈炎は既往が明瞭でない

患者が珍しくなく、経年的に罹患が増加しうる。発病早期の患者が多かったと考えられる今回は、上肢にしか病変を有さない患者が31%みられ、静脈炎を経験した患者は僅か7%だった。患者の35%は推定発症年齢50歳以上であり、現行の診断基準（発症50歳未満、喫煙歴あり、膝窩動脈以下の閉塞、上肢病変 or 静脈炎、高血圧・高脂血症・糖尿病なし：以上を満たす）を満たしたのは僅か12%だった。

- E. 結 論：日本ではバージャー病は減少し、高齢発症や非喫煙者を含むスペクトラムの広い診断基準を用いても、患者は少数だった。また患者は近年でも、初診時から重い症状（潰瘍・壊死）を呈した者が多かった。一方で、診断には生活習慣病による日本の疾病構造の変化、非喫煙者、軽症者や病初期の患者が呈する臨床像の多彩性への配慮も必要と考えられた。

## 6-2-5. 大型血管炎全国疫学調査

### 研究分担者

針谷 正祥 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座 特任教授

中岡 良和 国立循環器病研究センター血管生理学部 部長

佐伯 圭吾 奈良県立医科大学疫学・予防医学講座 教授

中村 好一 自治医科大学公衆衛生学部門 教授

### 研究協力者

根田 直子 東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学講座 助教

松原 優里 自治医科大学公衆衛生学部門 助教

- A. 研究目的：高安動脈炎（TAK：Takayasu arteritis）と巨細胞性動脈炎（GCA：giant cell arteritis）は、2012 Chapel Hill Consensus Conferenceで採択された定義により共に大血管炎に分類される。TAKは特定疾患治療研究事業56疾患に含まれ、この2001年から2011年までの登録状況から、本邦のTAK患者数は7779人とされている。しかしこれまでアンケート形式での全国疫学調査を実施されたことはなく、寛解例など医療経済上の利益がなく登録していない例もあると考えると、上記調査では本邦の全体像を捉えられていない可能性がある。一方、GCAは特定疾患治療研究事業56疾患に含まれていなかったものの、1998年にアンケートによる全国疫学調査が実施されており、本邦では690人のGCA患者がいると推定、また当時の治療内容や臨床的特徴が報告されているが、以後約20年間は再調査されていない。近年の画像検査の進歩により2疾患ともに早期発見、早期治療が可能となり、治療に関しては2017年8月にTAKとGCAに対し分子標的治療薬であるトシリズマブ（TCZ）が保険適用を取得した。これらの変化を受けて今後は治療戦略や予後が大きく変わる見通しであることから、現在の頻度分布や臨床的特徴を調査する意義が高いと考えられる。今回のアンケート形式による全国疫学調査によって、本邦の全体像把握が可能となること、2疾患を同時に同一方法で調査することで、両疾患の異同についての情報が得られることが期待される。
- B. 方法：全国医療機関を対象とし、2017年度にTAKおよびGCAと診断されている患者について、カルテ情報など既存資料に基づく調査を実施する横断研究である。厚生労働省研究班作成の「難病の患者数と臨床疫学把握のための全国疫学調査マニュアル」に基づき、対象診療科（内科系（一般内科、アレルギー科、膠原病科、老年科）、循環器内科、小児科）ごとに、以下の4条件を満たす医療機関を選択した。
1. 全病院が対象、2. 抽出率は全体で約20%、3. 抽出は層化無作為抽出（8層：① 大学医学部（医科大学）附属病院、② 500床以上の一般病院、③ 400～499床の一般病院、④ 300～399床の一般病院、⑤ 200～299床の一般病院、⑥ 100～199床の一般病院、⑦ 99床以下の一般病院、⑧ とくに患者が集中すると考えられる特別な病院（特別階層病院））、4. 各層の抽出率はそれぞれ100%、100%、80%、40%、20%、10%、5%、100%。
- 上記の4条件により選定された医療機関において一次調査を経てTAKおよびGCAの患者を登録し、登録患者に対してさらに二次調査を実施する。データ収集の方法は紙媒体とし、一次調査ではTAKとGCAの患者数についての回答を求める。一次調査でTAKまたはGCA患者の受診があると回答した施設に対しては、二次調査として各患者の、性別、居住都道府県、年齢、罹病期間、罹患血管（画像検査や臨床症状による主治医判断）、視力低下・視野異常・失明有無、合併症・既往歴、病理学的検査、病理学的検査結果、治療内容、治療反応性（寛

解・再燃)、特定疾患申請の有無を調査する。

- C. 結果：情報の収集後、TAK および GCA の人口統計学的特徴と疾患特性、実施された寛解導入療法の内容、その寛解導入率などを明らかにする。今後の予定は以下の通りである。

2018年11月15日 一次調査発送

2018年12月15日 一次調査締め切り

2019年1月 再依頼準備

1月15日 一次調査再依頼発送

2月15日 一次調査再依頼締め切り

2月末 一次調査最終データ報告

4月 二次調査発送

5月 二次調査締め切り

7月 二次調査最終データ報告

### 6-3. 小児血管炎研究

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
中岡 良和	国立循環器病研究センター血管生理学部 部長
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)教授

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
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
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
神田 祥一郎	東京大学医学部小児科 助教
鈴木 啓之	和歌山県立医科大学小児科 教授
鮎沢 衛	日本大学医学部小児科 准教授
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



### 6-3-1. 高安動脈炎

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
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
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

- A. 研究目的：小児発症高安動脈炎は稀少であり、その実態や予後について十分に把握されていない。その実態を明らかにすること、患者・保護者への疾患の理解の推進を目的とする。また、原疾患や合併症や治療が妊娠・出産に影響を及ぼすが、その実態についても明らかにする。
- B. 方法：
1. 高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査
  2. 大型血管炎全国疫学調査データを用いた小児期発症高安動脈炎症例の解析
  3. 市民公開講座・小児難治性血管炎合同シンポジウムの開催
  4. 小児期発症高安動脈炎患者・保護者に向けた疾患・治療説明書（パンフレット）の作成
- C. 結果：
1. 「高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査」として、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に関する調査票を作成し、大型血管炎コホート研究対象施設を中心に倫理委員会に諮り調査を開始した。
  2. 大型血管炎全国疫学調査データを用いた小児期発症高安動脈炎症例の解析研究について計画した。
  3. 市民公開講座や小児難治性血管炎合同シンポジウムにおいて小児期発症高安動脈炎の広報活動を行った。
  4. 患者会からの要望もあり、患者・保護者のみならず、学校社会などでも疾患の理解が得られるような疾患・治療説明書（パンフレット）の作成を計画した。
- D. 考察：
1. 倫理委員会承認施設と登録症例の増加をさらに推し進める。
  2. 小児リウマチ専門施設以外における症例の全容の把握が可能である点において本邦の既存の報告にない情報が得られると推察される。疫学調査の二次研究として展開する。
  3. 引き続き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。
  4. 疾患・治療説明書（パンフレット）の作成を進める。
- E. 結論：小児血管炎研究体制として高安動脈炎について上記研究を順次推進する予定である。

### 6-3-2. 結節性多発動脈炎

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  
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)教授

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  
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

- A. 研究目的：小児発症結節性多発動脈炎は極めて稀少であり、その実態や予後について十分に把握されていない。それ以前に疾患自体を認識すらされていない現状に対し医療従事者への疾患の理解を推進し、治療の手引きの作成を目的とする。
- B. 方 法：
1. PAN 治療ガイドライン作成ワーキンググループへの参加
  2. 小児難治性血管炎合同シンポジウムの開催
- C. 結 果：
1. PAN 治療ガイドライン作成ワーキング・グループとしての活動内容は、内科、皮膚科、神経内科との共同で、CQを決定し、データベースからの皮膚及び小児分野についての文献検索、システマティックレビューを行った。
  2. 小児難治性血管炎合同シンポジウムにおいて小児期発症結節性多発動脈炎の広報活動を行った。
- D. 考 察
1. PAN 治療ガイドライン作成を進めていく。
  2. 引き続き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PANおよび皮膚動脈炎について上記研究を順次推進する予定である。

### 6-3-3. ANCA 関連血管炎

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  
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)教授

研究協力者

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  
神田 祥一郎 東京大学医学部小児科 助教

- A. 研究目的：血管炎に対する難病対策の向上および難病支援体制の充実を目指す「難治性血管炎に関する調査研究班」に小児科医として参画し、ANCA 関連血管炎を担当する。
- B. 方 法：
- ①小児血管炎グループ
  - ②MPA/GPA ワーキンググループ
  - ③EGPA ワーキンググループに参加し、小児領域における疾患の啓発活動、診療ガイドラインの作成、臨床調査個人票・重症度分類の改訂を行う。
- C. 結 果：
- 1. 小児血管炎グループ：2018年11月16日に和歌山県民文化会館で行われた第38回日本川崎病学会・学術集会において、シンポジウム「小児期血管炎の急性期治療と長期管理－現状と今後の展望－」に参加し、ANCA 関連血管炎について診療ガイドラインの説明、小児 ANCA 関連血管炎の現状について発表した。
  - 2. MPA/GPA ワーキンググループ：臨床調査個人票・重症度分類の修正案を作成するために、意見交換を行った。難病情報センター指定難病（MPA、GPA）の原稿改訂のため意見交換を行った。
  - 3. EGPA ワーキンググループ：臨床調査個人票・重症度分類の修正案を作成するために、意見交換を行った。『治療の手引き（仮題）』を作成するために、CQ 決定とスケジュール確認を行い、SR 検索を進めた。
- D. 考 察：2017年度より「難治性血管炎に関する調査研究班」に小児科医として参加し、ANCA 関連血管炎において小児領域からの意見を上げていただけるようになってきている。しかしEGPAの『治療の手引き（仮題）』など作成途中の課題も多く、継続した活動が今後も必要である。
- D. 結 論：今後も①～③のグループ、ワーキンググループに参加し活動を継続していく。

#### 6-3-4. 川崎病

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  
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)教授

研究協力者

鈴木 啓之 和歌山県立医科大学小児科 教授  
鮎沢 衛 日本大学医学部小児科 准教授  
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

- A. 研究目的：現行の川崎病の診断基準は「診断の手引き第5版」として、全国的、国際的に普及しているが、前回2002年の改訂5版の作成から15年を経過し、診療実態との不整合が見られている可能性がある。そのため2017年5月に日本川崎病学会運営委員会全員を対象に再改訂の必要性について検討したところ、75%の委員が改訂必要と答え、特に参考条項と診断方法についての改訂が必要とする意見が多かった。最新の全国調査データでは、不全型の比率が20.6%まで増加し、第5版作成時の約2倍に増加している。また、不全型の冠動脈合併症は高率であることも判明しており、その治療を積極的に推奨できる内容が求められている。さらに、参考条項については、第5版において改訂を加えなかったため、30年間変わっておらず、現在の診療実態に合わせ、使用しやすいものに見直すこととした。
- B. 方 法：2017年10月から3月に診断ガイドラインの作成のための原稿依頼を行い、診断の手引きにある各症状・所見についての詳細な判断基準や解説書を作成する。同時に、2018年4月から委員会を発足させ、診断基準あるいは診断の手引き改訂案について、メール審議および同年6月の国際シンポジウムと11月の日本川崎病学会の会期中に委員会で討議した。
- C. 結 果：現在第3案の審議を終えた状況である。主要症状2項目について記載を変更し、発熱の記載について、日数についてこれまで複雑な定義となっていたが、簡潔に、「発熱」のみとし、詳細は解説ガイドラインに記載することとした。また、不定形発疹の項を「発疹（BCG痕の変化を含む）」とし、臨床現場から要求が多かったBCG痕の変化があれば、1つの主要症状と判断することとした。参考条項では、（1）特異性が高く診断に有力な項目、（2）重症化を疑うべき項目、（3）治療抵抗生を予測させる因子を抽出し、それぞれの検査、所見の意義を明確にすることにした。（4）また、それ以外に、疾患特異性は高くないが、一般の小児科診療の場において川崎病で認められる所見（川崎病を否定しない所見）として他の症状を記載した。それらをもとに、現在、どのような病状を不全型とするべきか、診断判定の部分について、最終の文章整理の段階に入っており、本年度末までには最終案を固め、改訂6版として公表する予定である。
- D. 考 察：委員会の会議を通じて、川崎病不全型の解釈は経験ある医師でも必ずしも統一されておらず、診断項目だけでなく、用語の明確化が海底にあたり、必要である。今後、全国調査を始めとして症例数、診断の実態、治療成績などについて、改訂によるインパクトを検

証する必要がある。

- E. 結 論：川崎病の予後を決定する冠動脈病変の発生を抑制するために、不全型の診断をより早期に明確にし、治療を躊躇なく行える診断基準作成を試みた。効果について今後評価が必要である。

#### 6-4. 国際協力分科会

分科会会長：

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 京都府立医科大学 研究開発 質管理向上統合センター 講師  
川上 民裕 東北医科薬科大学医学部皮膚科学 主任教授  
河野 肇 帝京大学医学部内科学講座リウマチ アレルギー/研究室 教授  
田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科 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  
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

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  
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  
柴田 茂 帝京大学医学部内科学講座腎臓研究室 教授  
塚本 達雄 田府興風会医学研究所附属北野病院腎泌尿器科センター腎臓内科 部長  
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  
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

## 6-4-1. RITZAREM と PEXIVAS

猪原 登志子 京都府立医科大学 研究開発 質管理向上統合センター 講師  
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

- A. 研究目的：難治性血管炎治療の各時期における治療エビデンスを明らかにするための国際多施設共同試験 2 試験（寛解維持療法におけるリツキシマブの有用性をアザチオプリンとの比較する RITAZAREM 試験、および寛解導入療法における血漿交換療法追加効果の有効性検証とグルココルチコイド減量投与量群の標準投与量群に対する非劣性証明を目的とした PEXIVAS 試験）を実施する。両試験とも欧州血管炎研究学会（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ランダム化比較臨床試験であり国際臨床試験の適正実施に関する検討も行う。
- B. 方 法：
- （1）RITAZAREM: An international, open label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis, NCT01697267, UMIN000012409 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：現在登録終了、試験実施中である。
- （2）PEXIVAS: Plasma exchange and glucocorticoid in anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a randomized controlled trial, NCT00987389, UMIN000009523 ANCA 血管炎に対する免疫抑制療法への血漿交換療法追加による生命・腎予後の改善の有無を評価する無作為比較試験：試験終了。
- C. 結 果：
- （1）2013 年 4 月より世界約目標 60 施設、目標登録数 190 例、目標割付数 160 例、症例毎試験期間 4 年（最低 3 年）として試験が開始された。日本では 2013 年 5 月に本分科会を中心に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）。共同研究覚書締結、臨床研究保険加入契約、各種手順書の整備、国内施設 FWA 登録、倫理委員会承認を経て 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施設登録/被験者募集を開始した。
- （2）世界多地域 18 ヶ国、約 91 施設からの目標症例数を 500 例、1 例あたりの観察期間 2 年として 2010 年 6 月より試験が開始された。日本では本分科会を中心として 2011 年 6 月に PEXIVAS-JP working group、調整事務局を結成した（PEXIVAS-JP グループ代表者：宮崎大学・藤元昭一）。2014 年 10 月までに宮崎大学、北野病院、帝京大学、東京都健康長寿医療センター、京都大学、筑波大学が施設登録/被験者募集を開始。2014 年実施の中間解析結果により目標症例数を 700 例とし、1 例あたりの観察期間が最低 1 年に変更された。
- D. 結 論：
- （1）2016 年 11 月までに、世界 9 ヶ国 39 施設より 188 例の被験者が登録され、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）。日本から現時点までに 4 例に 6 事象の重篤有害事象報告を行った。2019 年 12 月の試験終了に向け、今後も適正に試験実施を行う予定である。
- （2）2016 年 9 月に世界 16 ヶ国、121 登録施設うち 95 施設から合計 704 例が登録され被験

者募集を終了した。うち日本からは5施設から12例が登録された（帝京大学4、北野病院3、宮崎大学2、東京都健康長寿医療センター2、京都大学1）。2017年7月に本試験全体の最終観察が終了し、試験を終了した。704例の観察期間中央値は2.88年であった。実施中、日本より重篤有害事象5例から27事象の報告を行った。試験終了に伴い日本の全施設で終了報告を提出し、承認された。2018年5月のERA-EDTA Congress および2018年10月のASNで主要評価項目に関する結果が報告された。

E. 考 察：

両試験とも解明すべき臨床的意義は大きい。RITAZAREMは試験終了までの適正実施を行う。PEXIVAS試験は層別解析結果が待たれる。日本の参画により国際臨床試験が真に多地域試験となり、アジアを代表し日本から症例登録がなされたことは意義深いと考えられる。



## 6-4-2. DCVAS

田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科 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

- A. 研究目的：国際共同研究である 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)に参加協力し、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。
- B. 方法：  
①DCVAS に対して、本研究班から症例を登録する。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。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。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国際会議である Vasculitis Investigators Meeting に出席し、DCVAS に関する討議に参加し、班員で会議内容を共有する。③DCVAS 全登録症例を用いた臨床解析の提案を行う。
- C. 結果  
①2011年1月から本研究が始まり、2017年12月で症例登録は終了した。最終的に世界各国の136施設から、6991症例が登録された。疾患の内訳は、GPA1023例、MPA506例、EGPA382例、GCA1207例、TAK670例、PAN194例などであった。本研究班からは19施設から196症例が登録された。  
②国際会議において、DCVASの最終登録状況、現在行われている大血管炎分類基準作成方法について報告、討議された。会議の内容を報告し、情報を共有した。③本研究班からDCVASデータを用いた解析について提案を行った。
- D. 考察 今後はこの登録症例ならびに本分科会も参加した clinical vignette expert panel review の解析から各疾患の新たな分類・診断基準が作成されるが、わが国からも症例の登録がなされ、国際的な血管炎の分類・診断に関する検討に加わっていただけることは意義深いと考えられる。
- E. 結論 国際共同プロジェクトある DCVAS において、新たな血管炎の分類・診断基準作成や臨床的解析に関する研究協力を行っている。

### 6-4-3. V-PREG

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  
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

- A. 研究目的: 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。様々な臨床的未解決問題に関して、Patient Reported Outcome を活用したプロジェクトが設定されている。参加する患者さんは自らウェブサイトに入力することにより V-PPRN に参加する。V-PPRN の中の一つのプロジェクトとして妊娠レジストリーの V-PREG が運営されている。V-PREG においては血管炎が妊娠に与える影響と妊娠が血管炎に与える影響についてが検討されている。参加者は妊娠中、出産後の3回にわたり質問表に回答する。罹患率の低い疾患である血管炎症候群のさらに希少なイベントである妊娠出産中の患者さんの情報を集積する方策としてウェブサイトを通じた情報の集積は有効な方策と考えられるが、その希少性故に参加者数が増加していない。また、V-PREG においては妊娠可能年齢者が罹患する疾患である高安動脈炎やベーチェット病の方の参加が求められている。したがってこれらの患者さんが多い日本人の参加が望まれているが、V-PPRN, V-PREG においては英語に堪能であることを求められているため日本の患者さんにとってはハードルが高い。これらの要因のため V-PREG では多言語化を進める方針が示され、日本の協力が求められた。以上の状況を鑑み、国際班において V-PREG の日本語化に協力することとした。また日本人参加者のリクルートにも助力する方針となった。
- B. 方法: V-PPRN は PI が Dr. Peter A. Merkel, George Casey, Dr. Jeffrey P. Krischer であり、その倫理申請および承認は University of California South Florida のみにて行われている。V-PREG を主導しているのは Duke 大学の Dr. Megan Clause である。今後多言語化についての修正倫理申請が行われる予定である。また、V-PPRN とは別に V-PREG のみ参加できるようにシステムが変更される予定である。質問事項の日本語化は帝京大学鈴木和男先生により既に完了しており、今後戻しと照合が行われる。日本語入力に関するウェブサイトの構築は現在もデータベースがある UCSF にて行われる予定であるが、状況によりデータベースを日本で構築する可能性が残されている。また、自由入力部分における日本語における扱いについて、協力することとなっている。今後ウェブサイトの稼働に合わせ V-PREG 日本語化プロジェクトについて帝京大学において倫理申請を行う予定としている。
- 日本人患者のリクルートを目的として、ウェブサイトとソーシャルメディアを活用することとした。患者さんの気持ちとしては、○難病で不安がある、○治るのか? ○子どもに影響がないのか? ○遺伝しないのか? ○妊娠中の注意事項は? ○体験者の声が聞きたい、○婦人科と連携している医療機関が知りたい等などの要望があるが、既存の情報は難しくわかりづらい部分があるため、わかりやすい解説とためになる情報が欲しいと考えている。そのため、1) 情報サイト「V プレママ」(仮称) とソーシャルメディアアカウントの開設を行う。2) サイトで SEO 対策をしながら 検索/Facebook ページ/Twitter それぞれでユーザを獲得し、登録につなげる。3) Twitter アカウントは若年層のライトなユーザを獲得して、サイトの内容以外にも海外のトピックや患者の動画など有益なコンテンツを提供し、サイトへの誘導とアクセス数増加を狙う。4) Facebook ページは実名と病歴を非公開にしている方のために非公開グループとし、患者同士の密接な交流と情報提供を図る。また、分担研究者の監修

のもと情報を更新していく。5) 運営サイドは投稿と血管炎患者アカウントや関連機関のフォロー、ダイレクトメッセージによる登録 誘導などメンテナンスを行う。

「血管炎」の検索ボリュームは100,000~1,000,000/月であることから、豊富なコンテンツを用意し継続して更新することにより5%がサイトもしくはFacebook ページを訪問するものと仮定、その0.1%がV-PREGの登録に進むと想定し、最終的に5人/月の獲得を目指す。

#### 6-4-4. PAN 国際疫学研究

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  
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

- A. 研究目的：希少疾患である結節性多発動脈炎（PAN）のフェノタイプに関するデータを収集する。また、小児、皮膚型、肝炎ウイルス関連、ADA2 欠損など想定されているサブグループの特徴を明らかにする。地域・人種によるフェノタイプの差異が存在するかどうかについても検討する。
- B. 方法：トルコの研究者が中心となっている多国間の後ろ向き観察研究。2000 年～2017 年の間に診断された EMEA の診断基準を満たす PAN を対象とする。患者背景（年齢、性別、診断までの期間、家族歴、HBV 感染有無、FMF および ADA2 変異有無）、臓器病変の内容、BVAS、DEI、FFS、検査値（ESR、CRP、WBC、Hb、Cre）、治療内容、予後（死亡有無、死亡日時、死因、再発有無、1 回目の再発日時、最終診察時の VDI）についての情報を収集する。各項目に関して、コホート全体での値/割合について記述統計を用いて示す。各評価項目について、HBV 感染有 vs 無、小児 vs 成人、皮膚型 vs 全身型、ADA2 欠損有 vs 無でカイ 2 乗検定、U 検定で比較する。さらに、クラスター解析を行い、PAN の新たなサブグループを同定する。
- C. 結果：2018 年 6 月時点でトルコから 67 例、イギリスから 47 例、スロベニアから 14 例、千葉大学から 22 例の合計 150 例のデータを収集。男：女=89：61、発症年齢の中央値は 37 歳。23%は小児発症で、4 例は HBV 関連、7 例は ADA2 欠損であった。皮膚型 PAN では女性の割合が 58%と高く（ $P=0.01$ ）、小児では成人と比べ皮膚病変を有する割合が高かった（100% vs 63%、 $P<0.01$ ）。多くの症例でステロイド+シクロフォスファミドが投与され、21%で生物製剤が使用されていた。観察期間中央値が 60 カ月の集団で、再発は約半数に認められ、21 例が死亡、うち 6 例が原病死であった。
- D. 考察：上記に加え、スウェーデン、イタリア、トルコ、聖マリアンナ医科大学（9 例）からの追加症例があった。今後は、それらの症例を加えたコホートで最終的な解析を行う予定となっている。
- E. 結論：希少疾患である PAN のフェノタイプ、予後に関する情報を集積できた。

## 6-4-5. Pulmonary Limited Vasculitis

本間 栄	東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 教授
針谷 正祥	東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座 特任教授
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
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
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

- A. 研究目的：MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎には①顕微鏡的多発血管炎（MPA）に合併するもの②MPO-ANCA のみ陽性で他臓器病変を認めないものが存在する。②を MPO-ANCA 関連血管炎に関する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床研究（JMAAV）では肺限局型血管炎（PLV）と定義している。

これらの症例は間質性肺炎診断時に MPO-ANCA 陽性であることが多いが、中には原因不明の特発性間質性肺炎と診断された症例が経過中に MPO-ANCA が陽転化して PLV と診断される症例や、腎障害やびまん性肺泡出血（DAH）を発症し、MPA と診断される症例も存在する。JMAAV では、MPO-ANCA 陽性の MPA 48 例のうち、6 例（12.5%）に PLV が認められ、自験例では、MPO-ANCA 陽性間質性肺炎 41 例のうち、13 例（32%）が PLV、28 例（68%）が MPA であり、MPA 28 例中 9 例（32%）で間質性肺炎が先行していた。

MPO-ANCA 陽性間質性肺炎は、①高齢男性に多い、②5 か月から数年前に間質性肺炎が先行し、全身型血管炎に進展する肺病変先行型が 25-54%存在する、③胸部 HRCT では 73-100%に蜂巢肺（UIP pattern）を認め、NSIP pattern、CPFE pattern なども認められる、④病理学的には MPA と PLV の間では優位な差は認められず、UIP pattern が主体の組織所見が多くを占めるが（80%）、特発性肺線維症（IPF）の UIP とは異なり、水腫様の線維化や NSIP pattern の混在、リンパ濾胞の形成、細気管支炎の合併など多彩であり、関節リウマチなどの膠原病肺に類似している。また、肺生検組織からの血管炎診断が難しいことが示唆されている、⑤予後は 5 年生存率が 50-60%であり IPF と同等に不良である、といった臨床的特徴が示されている。PLV の治療戦略においては、間質性肺病変が不変であれば他臓器の血管炎が明らかになるまで無治療で経過観察をするべきか、早期に治療介入するべきか、治療はステロイド、免疫抑制薬を使用するのか、pirfenidone、nintedanib などの IPF に有効性が確認されている抗線維化薬を使用するのかなどについては今後症例を蓄積し検討する必要がある。

2014 年度より厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班、特発性間質性肺炎分科会において、難治性血管炎班と合同で「ANCA 陽性間質性肺炎の検討部会」が立ち上がり、ガイドライン作成に向けた作業が開始された。

MPA の間質性肺炎は、これまで海外では注目されてこなかったが、2017 年 3 月、東京で開催された第 18 回 国際血管炎・ANCA workshop 2017 において、肺限局 MPA の存在に関する国際的な研究が必要である旨、Dr. Ulrich Specks からも提案があった。同年 5 月、2 班合同で PLV working group が結成され、6 月、第 1 回血管炎班会議でワーキングとして立ち上げるということについて認可された。その後 11 月、米国血管炎臨床研究コンソーシアム（VCRC）の主催によりサンディエゴで開催された Vasculitis Investigators' Meeting において、血管炎班&びまん班を代表し、Pulmonary-Limited Vasculitis として提案を行った。同会議において、米国メイヨークリニック Dr. Ulrich Specks からも Pulmonary Fibrosis in MPO-ANCA/MPA と

して、国際的に、International Multidisciplinary AAV-ILD Study Group (IM AIS) を結成し、研究を進めることが提唱された。

さらに 2018 年 8 月、東京でびまん性血管炎班と血管炎班の合同主催により、Dr. Specks と Dr. Flores-Suarez を招請し、PLV working group 国際会議が開催され、IM AIS と共同で国際コホート研究を進めることが確認され、具体的な研究内容について議論され、10 月、VCRC の主催によりシカゴで開催された Vasculitis Investigators' Meeting において、PLV working group と IM AIS の今後の共同研究の方向性が確認された。

B. 方 法:

1) IM AIS : びまん性血管炎 4 施設 (東邦大学、自治医大、神奈川循環センター、浜松医大) + 血管炎班 3 施設 (東京女子医大、順大、千葉大)) で prospective study に協力していく。びまん性血管炎は ANCA 陽性 IP で MPA 未発症の症例、血管炎班は ANCA 陽性 IP で MPA 発症例も含めて IM AIS に entry し、臨床、画像、病理、呼吸機能、治療、予後について国際的な地域差を検討する (図 1)。

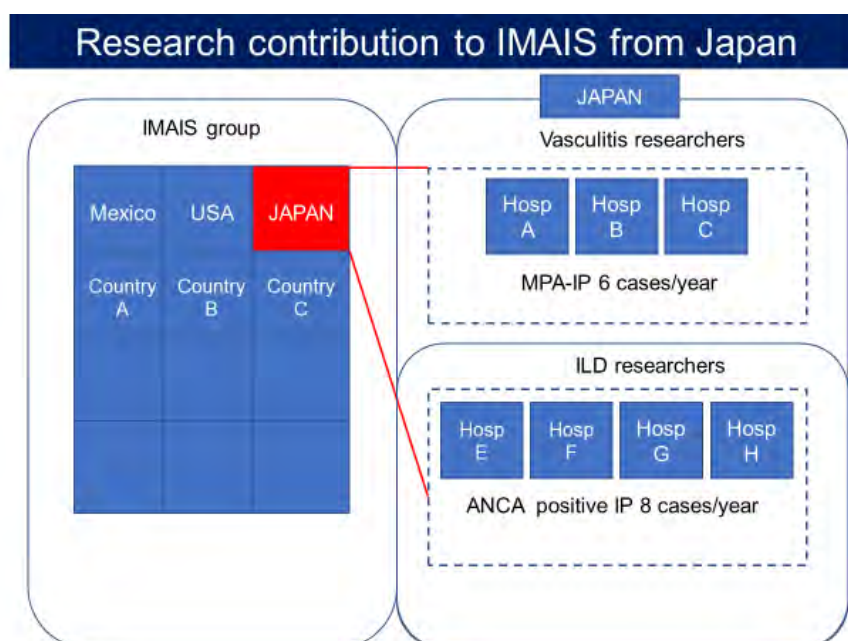
2) PLV working group : MPA-IP と PLV を対象とし、びまん性血管炎班と血管炎班が共同で前向きにエントリーし、臨床的特徴を比較することを目的とする。MPO- あるいは PR3-ANCA 陽性 MPA-IP と PLV の 2 群 (MPA-IP, PLV, PR3-IP and MPO-IP) における、胸部 CT 画像、病理像、予後 (全死亡、呼吸器関連死)、治療戦略 (免疫抑制薬、抗線維化薬等)、サロゲート & バイオマーカー (発熱、白血球数、抗モエシン抗体、TIMP 1, KL-6, SP-D, SP-A, 等)、病因 (環境因子、遺伝的背景) を比較検討する (図 2)。

C. 結 果 : MPA-IP と PLV の診断と治療に関する国際合意ステートメントを作成する。

D. 考 案 : 本コホート研究結果を統合することにより、我が国の ANCA 関連血管炎間質性肺炎の診断および治療に関する新たなエビデンスの構築に役立つことが期待される。

E. 結 論 : PLV working group として、International Multidisciplinary AAV-ILD Study Group (IM AIS) に参画し、同時に我が国独自の前向き研究を公的研究費申請と共に開始する。

図 1.



血管炎班グループ

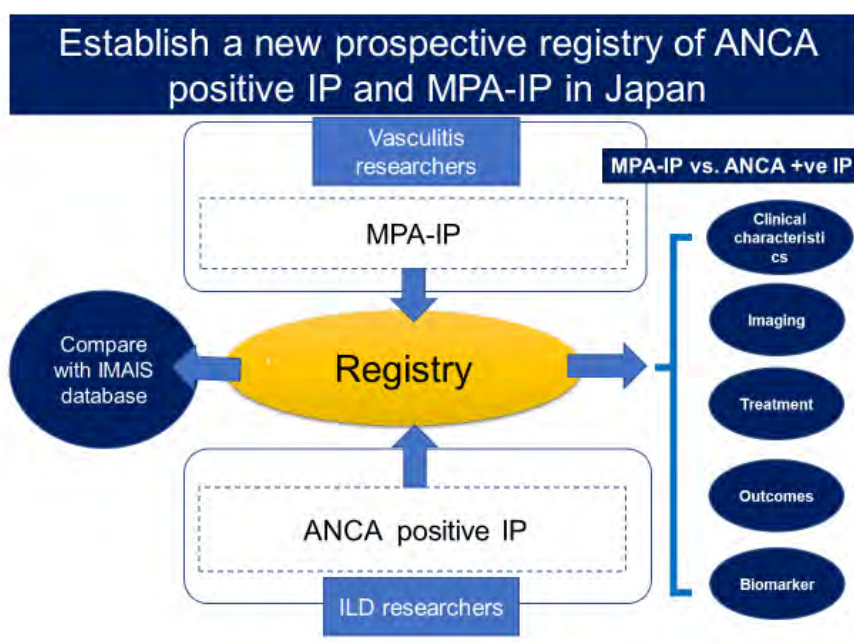
藤元昭一 (宮崎大学血液・血管先端医療学)、針谷正祥 (東京女子医科大学膠原病リウマチ痛

風センターリウマチ性疾患薬剤疫学研究部門)、有村義弘 (杏林大学リウマチ膠原病内科)、小林茂人 (順天堂越谷病院)、鈴木和男 (帝京大学アジア国際感染症制御研究所)、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)

**びまん班グループ**

本間栄 (東邦大学呼吸器内科)、坂東政司 (自治医科大学呼吸器内科)、小倉高志 (神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器内科)、栗原泰之 (聖路加国際病院放射線科)、黒崎敦子 (複十字病院放射線診断科)、武村民子 (日本赤十字社医療センター病理部)、稲瀬直彦 (東京医科歯科大学呼吸器内科)、須田隆文 (浜松医科大学呼吸器内科)、坂本晋 (東邦大学呼吸器内科)

図 2.



## 6-5. 臨床病理分科会

分科会会長：

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 東北医科薬科大学医学部皮膚科学 主任教授  
菅野 祐幸 信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学 教授  
高橋 啓 東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 教授  
宮崎 龍彦 岐阜大学医学部附属病院病理診断科/臨床教授

研究協力者：

池田 栄二 山口大学大学院医学系研究科病理形態学 教授  
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 特任助教  
武曾 恵理 京都大学医学部附属病院病理診断科 診療従事医師



### 6-5-1. 病理診断コンサルテーションシステム

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

- 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
    - 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
- C. 進捗：
  - 1. 平成 30 年 7 月 1 日以降抄録作成時までに 6 症例の依頼があり、コンサルテーションを実施（VC015～VC020）。VC013～VC017 をバーチャルスライド化  
全体会議において、石津分科会長より報告
  - 2. 研究の進捗と今後の実施について → 班会議当日の分科会で討議
    - 1) GCA の大型血管病変：全体会議において、菅野研究分担者より報告
    - 2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴：全体会議において、宮崎研究分担者より報告
    - 3) PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違（検討中）

## 6-5-2. GCA の大型血管病変

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
池田 栄二	山口大学大学院医学系研究科病理形態学 教授
鬼丸 満穂	九州大学大学院医学研究院病理形態学助教
倉田 美恵	愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学 講師
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

- A. 研究目的：大型血管炎の領域では、高安動脈炎と巨細胞性動脈炎（GCA）との異同が問題となっている。この問題の決着に資するため、GCA の大型血管炎の病理組織学的特徴を明らかにすることを目的とする。
- B. 方 法：高安動脈炎と GCA では、その疫学における差異は明らかだが、病理組織学的には巨細胞の出現を伴う肉芽腫性血管炎の組織像を示し、大型血管における組織像の差異は必ずしも明確ではなく大型血管病変の組織学的な鑑別は困難と考えられる。今回、GCA の大型血管での組織像を検討するにあたり、側頭動脈をはじめとする頭蓋内外の頸動脈分枝に典型的な GCA 病変を有することが病理組織学的に確認され、GCA の診断に異議の少ない高齢の症例で、大動脈をはじめとする大型血管病変の手術標本あるいは剖検標本を有する症例（cranial GCA with established extracranial involvement; C-GCA with EECI に相当）を収集し、その大型血管病変の組織学的特徴を明らかにし、併せて頭蓋内外の頸動脈分枝には血管病変を有さず大型血管にのみ病変を有する GCA 症例（extracranial GCA; EC-GCA）の組織像と比較することとした。
- 症例の収集に当たっては、1) 当研究班の班員に対する情報提供の依頼、2) 日本病理学会の剖検輯報に記載された剖検症例のうち電子検索が可能な範囲での検索、3) 直近の学会・研究会で報告された症例に加えて、症例報告として論文化された症例の検索を行い、アンケートにより病理組織標本の有無などの概略を把握することとした。なお、GCA に類似した梅毒感染に伴う大動脈中膜炎を除外するため、梅毒感染の有無についての情報提供も依頼することとした。
- C. 結 果：1) 班員へのアンケートでは 2 名の班員から計 4 例の情報が寄せられ、うち病理組織学的に C-GCA with EECI の可能性のある症例は 2 例で、EC-GCA と考えられる症例は 2 例であった。2) 2003 年から 2014 年までの剖検輯報掲載症例で GCA の診断がついている症例（計 26 例）をもつ施設にアンケートを出したところ、返答のあった症例は 20 例で、うち病理組織学的に C-GCA with EECI の可能性のある症例は 1 例で、EC-GCA と考えられる症例は 8 例であった。3) 直近での学会報告は 3 件、和文、英文を問わず当該症例を扱ったと考えられた症例報告は 10 報あり、報告施設にアンケートを出したところ、返答のあった症例は 5 例で、うち病理組織学的に C-GCA with EECI の可能性のある症例はなく、EC-GCA と考えられる症例は 4 例であった。
- D. 考 察：本邦においても病理組織学的に確認されうる C-GCA with EECI 相当症例が複数例ある可能性がある。一方 EC-GCA と考えられる症例は C-GCA with EECI 相当症例よりも多かった。
- E. 結 論：今後、いくつかの症例について組織像の概略など、追加の問い合わせを行った上で、病理組織標本の収集対象症例を確定させ、倫理審査を通した上で病理組織標本の提供を依頼する予定である。次年度早々に組織標本収集を開始し、引き続いて組織像の検討に入りたい。

### 6-5-3. AAVの上気道生検組織の病理学的特徴

宮崎 龍彦 岐阜大学医学部附属病院病理診断科/臨床教授  
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

- A. 研究目的：ANCA 関連血管炎（AAV）には GPA の様に上気道の壊死性肉芽腫性病変を形成するものがある。成人の難治性中耳炎のなかにも同一機序で発症する ANCA 関連血管炎性中耳炎（otitis media with ANCA associated vasculitis (OMAAV)）があり、GPA との異同が論議されている。OMAAV は早期診断が難しく、重篤な合併症を生じたり、致命的になったりすることすらある。GPA が鼻、耳、眼、上気道および肺の壊死性肉芽腫性病変、全身の中小血管の壊死性肉芽腫性血管炎、腎の壊死性半月体形成性腎炎をトリアスとするが、GPA に伴う中耳炎では顔面神経麻痺や肥厚性硬膜炎を合併することが多い。また、MPO-ANCA 陽性で急激に進行する感音性難聴や顔面神経麻痺を伴った中耳炎も報告されている。これら ANCA 関連血管炎に伴う中耳炎を OMAAV と呼ぶ。しかし、OMAAV の組織学的な特徴や診断基準は未だ確立されていない。そこで、我々は臨床病理分科会メンバーで OMAAV の組織学的パラメーターを抽出し、GPA, MPA との異同を含む診断基準の策定を行うことを企図し、OMAAV 症例の組織学的特徴を解析している。
- B. 方法：対象症例：旭川医科大学で 2000 年から 2017 年までに生検された OMAAV 病変 34 例、および対照症例として慢性副鼻腔炎 32 例、慢性中耳炎 5 例、喉頭肉芽腫 10 例。合わせて 81 症例、206 プレパラートを解析対象とした。解析方法 プレリミナリーな解析として、二重盲検法にて、岐阜大学医学部附属病院病理部の若手病理専門医 4 名がダブルチェックで組織学的パラメーターについて定性的もしくは半定量的に評価した。組織学的パラメーターは、①びらん、②浮腫、③炎症細胞浸潤全体、④線維化、⑤リンパ球浸潤、⑥好中球浸潤、⑦好酸球浸潤、⑧形質細胞浸潤、⑨マクロファージ浸潤を半定量（0~3 の 4 段階）で評価し、①表層の壊死物、②小血管壁の炎症細胞浸潤、③血管内皮へのアンカリング、④肉芽腫形成、⑤筋性動・静脈の閉塞、⑥筋性動静脈の血管炎、⑦小血管増生、⑧不整な血管増生、⑨肉芽様隆起性病変を定性的に評価（あり = 1, なし = 0）、さらに①壊死物の厚み、②ラッセル小体の強拡大 1 視野あたりの数を定量的に評価した。また、①線維化のパターン、②被覆上皮の種類、③主な浸潤細胞については、記述としてデータを蓄積した。これらの結果をオーガナイザーが取りまとめ、統計解析を行った。
- C. 結果：プレリミナリーな解析では、AAV とそれ以外の病変の間で、筋性動・静脈炎の有無、筋性動・静脈の閉塞の有無（AAV > その他）、浮腫、好酸球浸潤、形質細胞浸潤（AAV < その他）の各パラメーターで統計学的に有意差を認めた。
- D. 考察：AAV とそれ以外の群の比較であるため、動・静脈炎、動・静脈の閉塞で有意差が認められるのは自然なことであるが、一方で浮腫、好酸球浸潤、形質細胞浸潤については、対照群に多く含まれる nasal polyp の影響が強いと考えられた。
- 今後さらに対照群に NK/T 細胞リンパ腫も含めて症例数を増やし、その上で有用なパラメーターを検出する training set と検出したパラメーターを validate する testing set に分けて設定し、当班臨床病理分科会メンバーで組織像をシェアしてさらに詳細に解析し、有効なバイオマーカーとなり得る組織学的パラメーターを確立していくことを考えている。

## 6-6. 横断協力分科会

分科会会長：

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：

川上 民裕 東北医科薬科大学医学部皮膚科学 主任教授

駒形 嘉紀 杏林大学医学部/腎臓 リウマチ内科 教授

杉山 斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科慢性腎臓病対策 腎不全治療学 教授

竹内 勤 慶應義塾大学リウマチ内科学 教授

土屋 尚之 筑波大学医学医療系分子遺伝疫学 教授

長谷川 均 愛媛大学大学院血液 免疫 感染症内科学/内科学 膠原病 リウマチ 感染症  
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 京都大学大学院医学研究科 リウマチ性疾患制御学講座 特定教授

研究協力者：

小寺雅也 独立行政法人地域医療推進機構中京病院 皮膚科部長 膠原病リウマチ  
センター長

野澤和久 順天堂大学膠原病内科 准教授

## 6-1-1. 血管炎の啓発活動（公開講座、関連学会、HP）

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

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診療ガイドラインに対する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、整合性のある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）ならびに厚生省進行性腎障害研究班など他の研究班の専門機関に諮問し、その意見を統合し、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。さらに、一般市民に対する啓蒙を目的に、市民公開講座を開催する。さらに、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. 結 果

#### 1. 市民公開講座

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なった。さらに、平成 30 年 9 月 2 日（日）、13 時 30 分より東京駅 オアズ 16F Ha11 Bにて「大型血管炎市民公開講座あなたと一緒に考える大型血管炎の診療」の標題にて市民公開講座を開催し、1) 高安動脈炎の診断と PET 検査 榊原記念病院 磯部光章院長、2) 高安動脈炎の新しい治療指針 国立循環器病研究センター 中岡良和部長、3) 巨細胞性動脈炎の診断と治療 東京都健康長寿医療センター 杉原毅彦先生、4) 小児高安動脈炎の診断と治療 横浜市立大学 伊藤秀一教授および 5) やりたいことをするためのセルフマネジメント NPO 法人 日本慢性疾患セルフマネジメント協会 武田飛呂城氏の講演が執り行われた。なお、2 月 16 日には ACU/アキュ、福岡県福岡市、にて「血管炎の診断と治療の最新情報」の表題にて市民公開講座が執り行われる。

#### 2. 関連学会との合同シンポジウム

2018 年 3 月 25 日第 82 回日本循環器学会学術集會にて会長特別企画として「新し時代を迎える大型血管炎の診断・治療の最前線」が実施された。2018 年 4 月 26 日から 28 日に開催された第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集會（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も執り行なわれた。また、2018 年 6 月 3 日、広島にて第 117 回日本皮膚科学会総会にて当班と皮膚科学会の合同シンポジウムが開催された。さらに、2018 年 4 月 26 日から 28 日まで開催された日本鼻科学会（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が「GPA および EGPA の臨床と病態」との表題で開催された。2018年11月16日第38回日本川崎病学会学術集会 (会頭: 和歌山県立医科大学小児科 鈴木啓之)でも「小児期血管炎の急性期治療と長期管理」との表題で合同シンポジウムが実施された。

## 6-6-2. CPG の利用度に関する調査

藤井 隆夫 京都大学大学院医学研究科 リウマチ性疾患制御学講座 特定教授  
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

- A. 研究目的：顕微鏡的多発血管炎（Microscopic Polyangiitis, MPA）と多発血管炎性肉芽腫症（Granulomatosis with Polyangiitis, GPA）は多臓器障害をおこす難病であるため、その診療には多科の連携が重要である。昨年、難治性血管炎に関する調査研究班、難治性腎疾患に関する調査研究班、びまん性肺疾患に関する調査研究班が共同編集した「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017」（以下 AAV CPG 2017）が発刊された。本 CPG では、エビデンスに基づいた推奨が記載されているが、現時点で日常臨床におけるエビデンス・プラクティスギャップが存在するかを検討した。
- B. 方法：AAV の診療機会が多い日本リウマチ学会（1014 名）、日本腎臓学会（631 名）、日本呼吸器学会（422 名）の 3 学会を通じて 2018 年 3 月上旬から評議員（代議員）全員にメールを送付し Web 上でアンケート調査を行った。今回の AAV CPG 2017 で記載された各推奨（Part 1）の遵守状況を各科ごとに調べ、エビデンス・プラクティスギャップが存在するかを調べた。また推奨の遵守状況が各科によって異なる場合、いかなる項目で違いが存在するか、いかなる理由で遵守が困難であるかについて検討した。
- C. 結果：  
1) 264 名（13.0%）の医師から回答を頂いた。59.5%が大学病院勤務で、専門とする診療科はリウマチ・膠原病科が 38.5%、呼吸器内科が 32.6%、腎臓内科が 19.0%であった（学会には所属しているが 3 科以外の専門が 9.9%）。  
2) 過去の診療ガイドラインに比し、リウマチ・膠原病科と呼吸器内科医は AAV CPG 2017 を最も参考にしていて、腎臓内科医はエビデンスに基づいた RPGN 診療ガイドライン（2014/2017）を参考している医師がやや多かった。  
3) CQ1-3 すべてに関して、各科とも AAV CPG 2017 の推奨を参考にすることが多いと回答した医師の割合が、参考にすることが少ないと回答した医師の割合よりも多かった。ただし、CQ1（寛解導入療法）ではシクロホスファミドよりもリツキシマブを積極的に導入するという意見、CQ2（血漿交換療法）では AAV CPG 2017 が発刊された時点で保険適用外であったため、一部の症例を除いて導入しにくいという意見、CQ3（寛解維持療法）では、リツキシマブを使用する、あるいは安全性の面からアザチオプリンなどの免疫抑制薬の併用よりもステロイド単独で行うとする意見も認められた。また、どの推奨も本邦におけるエビデンスレベルがまだ低いとする指摘が多かった。
- D. 考察・結論：今回アンケートに回答した医師のバイアスはあるが、本邦における AAV 診療医（リウマチ・膠原病、腎臓、呼吸器内科）の多くは AAV CPG 2017 を参考にしていると考えられる。またいくつかのエビデンス・プラクティスギャップは存在したものの、3 科間の考え方の相違は少なくなっているように感じられた。今後も 3 科が共同して本邦におけるエビデンスを集積していくことが重要である。