

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

難治性血管炎に関する調査研究  
令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

針 谷 正 祥

令和 2 年 (2020 年) 3 月

# 目 次

I. 令和 元年度 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 .....	31
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    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/東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 院長/非常勤講師	
内田 治仁    岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授	
杉原 毅彦    東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科寄附講 寄附講座准教授	
種本 和雄    川崎医科大学心臓血管外科 教授	
中村 好一    自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 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    愛媛大学大学院医学系研究科 特任教授	
前嶋 康浩    東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 循環制御内科学 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 院内講師	
研究協力者 :	
伊藤 秀一    横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学 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    愛媛県立中央病院 医監部長	
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    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 非常勤研究員	
渡部 芳子    川崎医科大学生理学 1 特任講師	
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	

2. 中小型血管炎臨床分科会活動報告 ..... 40

要 伸也 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科学教室 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 東邦大学医療センター大橋病院 病理診断科 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

田村 直人 順天堂大学大学院医学研究科 教授

土橋 浩章 香川大学医学部血液免疫呼吸器内科 准教授

長坂 憲治 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 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 自治医科大学医学部内科学講座呼吸器内科学部門 教授

本間 栄 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 教授

和田 隆志 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科腎臓内科学 教授

研究協力者：

鮎沢 衛 日本大学医学部小児科学系学小児科学分野 准教授

池谷 紀子 杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科 助教

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 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学 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 病院准教授

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 長崎大学病院第一内科 教授

川嶋 聡子 杏林大学腎臓・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 特任講師

神田 隆	山口大学臨床神経学講座 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 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 放射線診療部部長
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 茂人	順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科学 特任教授
小松田 敦	秋田大学医学部附属病院 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	愛媛県立中央病院 医監部長
中屋 来哉	岩手県立中央病院腎センター腎臓リウマチ科 腎臓・リウマチ科長
南郷 栄秀	独立行政法人地域医療機能推進機構（JCHO）東京城東病院総合診療科 科長
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	東京女子医科大学脳神経内科 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
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 客員研究員
村川 洋子	島根大学医学部内科学第三膠原病内科 診療教授 准教授
山村 昌弘	岡山済生会総合病院内科 特任副院長
安倍 能之	順天堂大学医学部膠原病内科学講座 助教
池田 高治	東北医科薬科大学皮膚科学教室 准教授
石黒 直子	東京女子医科大学皮膚科学 教授
田中 麻衣子	県立広島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 部長
宮脇 義重	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 非常勤研究員
遠山 直志	金沢大学附属病院 先端医療開発センター 特任准教授

3. 臨床病理分科会活動報告 .....50

- 石津 明洋 北海道大学大学院医学研究院 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 教授  
菅野 祐幸 信州大学学術研究院医学系 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部 准教授  
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 客員研究員

4. 国際協力分科会活動報告 ..... 60

- 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 京都大学医学部附属病院腎臓内科 助教  
小林 正樹 東京女子医科大学脳神経内科 助教  
岸部 幹 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師  
佐藤 祐二 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授  
塚本 達雄 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 主任部長  
中島 裕史 千葉大学医学部アレルギー・臨床免疫学 教授  
濱野 慶朋 順天堂大学医学部病理・腫瘍学講座 准教授  
湯村 和子 東北医科薬科大学 腎臓内分泌内科 教授

5. 横断協力分科会活動報告..... 67

- 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 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 愛媛大学大学院医学系研究科 特任教授  
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 自治医科大学医学部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医学部リウマチ膠原病科学講座 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 ..... 72

- 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 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学・教授  
宮前 多佳子 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ内科学講座・講師  
中野 直子 愛媛大学医学部小児科学・医監部長  
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・特任講師  
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学系小児科学分野・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

7. 大型血管炎全国疫学調査..... 79

研究分担者：

佐伯 圭吾 奈良県立医科大学医学部 疫学・予防医学教室・教授  
中村 好一 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門・教授  
針谷 正祥 東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学講座・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 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門・助教

8. 巨細胞性動脈炎の大型血管病変に関する研究..... 87

研究分担者：

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  
石津 明洋 北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野・教授

研究協力者：

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  
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

9. AAV の上気道生検組織の病理学的特徴に関する研究..... 94

研究分担者：

宮崎 龍彦 岐阜大学付属病院病理部・准教授・大学院担当臨床教授  
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

研究協力者：

武曾 恵利 田府興風会医学研究所附属北野病院腎泌尿器センター腎臓内科・客員研究員  
小川 弥生 NPO 法人 北海道腎病理センター 副理事長  
中沢 大悟 北海道大学大学院医学研究科免疫代謝内科学・助教  
黒川 真奈絵 聖マリアンナ医科大学大学院疾患バイオマーカー・標的分子制御学・教授

IV. 刊行物一覧..... 100

V. プログラム・抄録

平成 31 年度 第 1 回班会議  
平成 31 年度 第 2 回班会議

# I. 令和元年度構成員名簿

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	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
		非常勤講師	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
	猪原 登志子	講師	京都府立医科大学附属病院臨床研究推進センター
	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	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	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科寄附講座
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	東邦大学医療センター 大橋病院 病理診断科
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	順天堂大学大学院医学研究科
土屋 尚之	教授	筑波大学医学医療系分子遺伝疫学研究室
土橋 浩章	准教授	香川大学医学部血液免疫呼吸器内科
長坂 憲治	非常勤講師	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
中村 好一	教授	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
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	愛媛大学大学院医学系研究科
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	自治医科大学医学部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	准教授	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 循環制御内科学
	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	院内講師 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	日本大学医学部小児科学系学小児科学分野
	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 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
	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	横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学
	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	京都大学医学部附属病院腎臓内科
小川 法良	病院准教授	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	長崎大学病院第一内科
川嶋 聡子	任期制助教	杏林大学 腎臓・リウマチ膠原病内科
神田 祥一郎	特任講師	東京大学小児科
神田 隆	教授	山口大学 臨床神経学講座
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	放射線科部長	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	放射線診療部部長	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	独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院 JCHO（ジェイ

		膠原病リウマチセンター長	コー) 中京病院
	小林 茂人	特任教授	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	非常勤研究員	県立広島病院皮膚科 広島大学大学院医歯薬保険学研究科皮膚科学
	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	医監部長	愛媛県立中央病院
	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
永渕 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	肝臓・リウマチ科 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	科長		独立行政法人地域機能推進機構（JCHO）東京城東病院総合診療科
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	准教授		順天堂大学医学部病理・腫瘍学講座
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
真鍋 侑資	大学院生		国立循環器病研究センター研究所血管生理学部
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 義重	非常勤研究員	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝
	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	診療教授 准教授	島根大学医学部内科学第三膠原病内科
	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	東北医科薬科大学 腎臓内分泌内科
	渡部 芳子	特任講師	川崎医科大学生理学 1

## Ⅱ. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患政策研究事業  
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 教授
研究分担者	要 伸也	杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科学教室 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
研究分担者	天野 宏一	埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 教授
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
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 教授
研究分担者	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
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
研究分担者	田村 直人	順天堂大学大学院医学研究科 教授
研究分担者	土橋 浩章	香川大学医学部血液免疫呼吸器内科 准教授
研究分担者	長坂 憲治	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 非常勤講師
研究分担者	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
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
研究分担者	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
研究分担者	坂東 政司	自治医科大学医学部内科学講座呼吸器内科学部門 教授
研究分担者	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
研究分担者	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
研究分担者	石津 明洋	北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野 教授
研究分担者	川上 民裕	東北医科薬科大学医学部皮膚科 教授
研究分担者	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
研究分担者	宮崎 龍彦	岐阜大学医学部附属病院病理診断科 臨床教授
研究分担者	藤元 昭一	宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座 教授
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
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
研究分担者	河野 肇	帝京大学医学部内科学講座 教授
研究分担者	田村 直人	順天堂大学医学部膠原病内科 教授
研究分担者	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
研究分担者	古田 俊介	千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科 特任講師
研究分担者	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	東京大学医学部附属病院 講師
研究分担者	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
研究分担者	磯部 光章	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 院長 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 非常勤講師
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 准教授
研究分担者	杉原 毅彦	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科寄附講座 寄附講座准教授
研究分担者	種本 和雄	川崎医科大学心臓血管外科学 教授
研究分担者	中村 好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 教授
研究分担者	新納 宏昭	九州大学大学院医学研究院医学教育学 教授
研究分担者	長谷川 均	愛媛大学大学院医学系研究科 特任教授
研究分担者	前嶋 康浩	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 循環制御内科学 准教授
研究分担者	吉藤 元	京都大学大学院医学研究科 内科学講座臨床免疫学 院内講師

研究要旨 【目的】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3年度目の研究課題を実施した。【結果】大型血管炎臨床分科会では、バージャー病の診断基準修正案を作成し、関連学会での承認を依頼した。大型血管炎の前向きレジストリ研究では、高動脈炎70例、巨細胞性動脈炎121例を集積・解析し（AMED血管炎班との共同研究）、全国疫学調査の一次調査結果を集計した（難病疫学班との共同研究）。バージャー病、高安動脈炎の臨床調査個人票データを解析した。高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査の倫理審査が完了し、13施設から14例が登録された。「小児発症高安動脈炎の子どもと親のためのガイド」の執筆を完了した。中・小型血管炎臨床分科会では、川崎病性冠動脈瘤の診断基準を作成し、関連学会に承認を得た。結節性多発動脈炎と悪性関節リウマチの臨床調査個人票データ解析、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、ANCA関連血管炎患者の寛解導入後の寛解維持治療に関する医療経済学的検討、AAV患者のQOL検討を行った。また、2019年6月に川崎病診断の手引き（改訂6版）を公開した（川崎病学会との共同研究）。横断研究分科会では研究班 webpage での血管炎に関する情報提供、中難治性血管炎市民公開講座（令和2年2月9日、宮城県仙台市）開催、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継続し、累計34例（令和元年度は14件）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、結節性多発動脈炎の疾患フェノタイプに関する国際共同研究への参加、肺限局型血管炎に関するアンケート調査（びまん性肺疾患に関する調査研究班との共同研究）、血管炎妊娠レジストリの国際共同研究への参加準備を実施した。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。

## 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、研究代表者と各分科会長が連携して研究を進めた。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) 大型血管炎臨床分科会

平成 27 年度から実施中の高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の前向き登録研究のデータ収集を AMED 血管炎班と合同で解析した。難病疫学班と共同で全国疫学調査を実施した。

### 2) 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、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、悪性関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群の Minds 準拠の診療の手引きを作成した。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」(AMED 血管炎班) と合同で収集した。結節性多発動脈炎と悪性関節リウマチの臨床調査個人票データ解析、医療経済学的検討、AAV 患者の QOL 検討を行った。

### 3) 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。

### 4) 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、運用を継続した。血管炎病理学的所見における未解明問題 (巨細胞性動脈炎の大型血管病変、AAV の上気道生検組織の病理学的特徴、結節性多

発動脈炎の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違) の検討を実施した。

### 5) 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準備を進めた。びまん性肺疾患に関する調査研究班と合同で、肺限局型血管炎に関するアンケート調査を実施した。

### 6) 小児科領域の血管炎に関する検討

大型血管炎臨床分科会、中・小型血管炎臨床分科会の中で、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、研究分担者の報告書に記載されている。

(1) 大型血管炎臨床分科会：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、その結果を Current trends in epidemiology and clinical features of thromboangiitis obliterans in Japan: A nationwide survey using the medical support system database の表題の論文として Circulation Journal に投稿し、改訂中である。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、米国リウマチ学会で発表した。前向きレジストリ研究では、高動脈炎 70 例、巨細胞性動脈炎 121 例を集積し、臨床症状、罹患血管部位、アウトカムを解析し、米国リウマチ学会で発表した。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 (難病疫学班) 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

集計し、二次調査を実施した。高安動脈炎の患者数は、約 5300 名 (95%信頼区間：4810—5800 名) で、診断基準に合致した患者数は 4900 名 (95%信頼区間：4400—5400 名) と推計された。また巨細胞性動脈炎の患者数は 3200 名 (95%信頼区間：2800—3600 名) で診断基準に合致した患者数は 2600 名 (95%信頼区間：2300—3000 名) と推計された。バージャー病の診断基準修正案を作成し、関連学会での承認を依頼した。高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査の倫理審査が完了し、13 施設から 14 例が登録された。「小児発症高安動脈炎の子どもと親のためのガイド」の執筆を完了し、出版に向けて出版社と協議を開始した。

(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 のシステマティックレビュー(SR)実施後に発表された顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症の文献検索を行い、論文採用基準に基づいて評価を行った結果、16 の RCT および 16 のコホート研究を選択した。

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)、抗リン脂質抗体症候群(APS)の Minds 形式の治療ガイドの策定は、SR 結果を踏まえて推奨文、治療アルゴリズムを作成した。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解析した。

③ 川崎病については、川崎病性冠動脈瘤の診断基準を作成し、関連学会に承認を得た。

④ ANCA 関連血管炎患者の寛解導入後の寛解維持治療に関する医療経済学的検討では、約半数の症例において、2 年以内に再入院を経験していた。再入院症例のうち、血管炎の加療のためと血管炎以外の加療のための再入院はそれぞれ半数程度で、また、血管炎の加療のための再入院例の内訳では、1/3 程度が血管炎再燃のため、2/3 程度が

血管炎治療の継続のためと考えられた。再入院症例では、再入院がなかった症例群と比し、約 3.5 倍 直接医療費がかかっていた。特に血管炎再燃のための再入院、感染症や心血管系の再入院症例において、高額な直接医療費を要していることが明らかとなった。

⑤ AAV 患者の QOL 検討では、ANCA 関連血管炎患者 92 名(顕微鏡的多発血管炎 42 名、多発血管炎性肉芽腫症 24 名、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 22 名、腎限局型 3 名、未分類 1 名)が参加した。ANCA 関連血管炎患者における労働就労者 25 名のうち、11 名が欠勤し、absenteeism (病気による欠勤や休業) は 17%、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 32%だった。ANCA 関連血管炎患者の労働生産性は、ANCA 関連血管炎患者における疾患活動性、臓器障害、健康関連 QoL と関連することが明らかとなった。

(3) 横断研究協力分科会では、研究班 webpage での血管炎に関する情報を適宜拡充し、平成 29 年 4 月から継続して提供中である。宮城県仙台市での難治性血管炎市民公開講座(令和 2 年 2 月 9 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 39 回日本川崎病学会市民公開講座の後援(令和年 11 月)

主催：川崎病の子供をもつ親の会

後援：難治性血管炎に関する調査研究班、他

協力：日本川崎病学会

② 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会(会長：東京女子医科大学 山中寿)

2019 年 4 月 15-19 日 シンポジウム「リウマチ学領域の難病研究の最新情報」、京都市

③ 第 118 回日本皮膚科学会総会(会長 名古屋大学皮膚科 秋山真志)

2019 年 6 月 6-9 日 教育講演 22「内科医・小児科医・病理医を招いた血管炎シンポジウム(2)」、名古屋市

④ 第 62 回日本腎臓学会学術総会（会長 藤田保健衛生大学 湯澤由起夫）

2019 年 6 月 21-23 日 シンポジウム 8 「血管炎に関する最新の話題」、名古屋市

#### （4） 臨床病理分科会

① 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 34 件（令和元年度は 14 件）についてコンサルテーション業務を実施した。ウェブ版血管炎病理アトラスの画像使用について 6 件許諾した。

② GCA の大型血管病変の病理学的特徴では、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）を収集した。これまでに C-GCA with EECI の可能性のある症例 2 例を入手し、そのうちの 1 例に大動脈病変を確認した。また、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）と考えられる症例を 6 例入手し、そのうちの 3 例に大動脈病変を確認した。これらの組織像は、典型的な高安動脈炎の組織像とは異なっていた。

③ AAV の上気道生検組織の病理学的特徴の解析では、ANCA 関連血管炎性中耳炎（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た。プレリミナリーな解析で有意差を認めた筋性動静脈炎の有無、筋性動静脈の閉塞の有無、浮腫、好酸球浸潤、形質細胞浸潤の各パラメーターの妥当性を検証するために、Training Set と Testing set に分けた。同一患者からの複数生検があるものに関しては、検体を絞り込み、OMAAV 症例数を当初の 34 例から 17 例に訂正した。男女比ほぼ同じで、平均年齢も±2 歳

以内に収めることができた。

④ PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違では、PAN（全身型）、CA（皮膚限局型）、境界型の皮膚生検画像（HE 染色 40 倍、各 15 枚、75 枚、64 枚）に対し、Python3 のライブラリ Augmentor を使用して、それぞれ 10,000 枚まで増幅した。それらをトレーニングデータとテストデータに、無作為に 85 : 15 に分割し、AI（ディープニューラルネットワーク）に学習させた。その結果、AI はテストデータの PAN（全身型）と CA（皮膚限局型）の皮膚生検画像を正解率 85% で鑑別した。AI はテストデータの境界型の皮膚生検画像を PAN（全身型）とは正解率 85% で鑑別したが、CA（皮膚限局型）とは区別しなかった。PAN（全身型）と CA（皮膚限局型）の皮膚生検組織は組織学的に鑑別できる可能性がある。症例数を増やし、鑑別の精度を上げる必要がある。また、AI が皮膚生検組織のどのような所見に着目し、両者の鑑別を行ったのか、今後 Grad-CAM 解析を行い、明らかにする予定である。一方、境界型に相当する症例については、皮膚生検の組織学的所見では CA（皮膚限局型）と区別できない可能性が高い。全身症状の詳細な把握と慎重な経過観察、皮膚以外の臓器の血管炎に対する精査などにより、PAN（全身型）またはそれへの移行を見過ごさない注意が必要と考えられる。

（5） 国際協力分科会では、DCVAS に 196 症例が登録され、解析が勧められている。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国際会議で報告された情報を共有した。PAN 国際疫学研究では、2019 年 6 月時点でトルコから 100 例、イギリスから 47 例、スロベニアから 14 例、メキシコから 29 例、日本から 39 例の合計 229 例のデータが収集された。男 : 女 = 130 : 99、発症年齢の中央値は 38 歳。4 例は B 型肝炎ウイルス関連、7 例は adenosine deaminase 2 欠損、14 例は家族性地中海熱関連で、20.5% が皮膚型 PAN であった。治療については、多くの症例でステロイド + シクロホ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、23例が死亡、うち6例が原病死であった。新規国際共同研究(V-PREG)への参加準備を継続した。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行った。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。厚労省びまん性肺疾患調査研究班と共同でAAVの科々連携およびMPO-ANCA陽性間質性肺炎に関するアンケート調査を実施した。AAV診療の科々連携に関しては、全身性疾患であるAAV診療の主科は膠原病・リウマチ内科で、有症状の間質性肺炎や肺胞出血では呼吸器内科と科々連携が行われている現状が明らかとなった。また、現時点でMPO-ANCA陽性間質性肺炎に関する考え方はAAV診療を担当する各科専門医において十分なコンセンサスは得られていなかった。

#### 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。関連する研究班との共同研究を含め、予定した成果を着実に得ることができた。

今年度も難治性血管炎に関する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、多くの患者および家族の方にご参加頂いた。参加者から多くのフィードバックを頂いたので、来年度以降の研究活動に活かしていく予定である。

EGPA、PAN、MRA、APSの治療ガイド作成については、推奨文と解説の執筆が完了し、来年度に出版予定となった。エビデンスが少ない領域での治療ガイドの作成方法はまだ確立しておらず、方法論のさらなる発展に期待したい。

各分科会間の連携は良好であったが、この3年間で得られた研究成果を今後さらに発展させるた

めに、研究班の体制を見直し、より効率的な研究の推進、研究費の使用、若手研究者の育成を進めていく必要がある。

#### E. 結論

3年間の本研究班の研究活動により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。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

- 1) Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, Tanemoto K, Hasegawa H, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, Miyata T, Yamada H, Yoshida A, Wada T, Inoue Y, Uchida HA, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, Shigematsu K, Suematsu E, Sueyoshi E, Sugihara T, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tsutsumino M, Dobashi H, Nakaoka Y, Nagasaka K, Maejima Y, Yoshifuji H, Watanabe Y, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamauchi-Takahara K, Murohara T, Momomura SI; JCS Joint Working Group. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome - Digest Version. *Circ J.* 2020 Jan 24;84(2):299-359. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0773.
- 2) Nakaoka Y, Isoobe M, Tanaka Y, Ishii T, Ooka S, Niuro H, Tamura N, Banno S, Yoshifuji H, Sakata Y, Kawakami A, Atsumi T, Furuta S, Kohsaka H, Suzuki K, Hara R, Maejima Y, Tsukamoto H, Takasaki Y, Yamashita K, Okada N, Yamakido S, Takei S, Yokota S, and Nishimoto N. Long-term efficacy and safety

- of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomised controlled phase 3 TAKT study. *Rheumatology* (Oxford). 2020 Jan 17. pii: kez630. doi: 10.1093/rheumatology/kez630. [Epub ahead of print] PMID:31951279
- 3) Mutoh T, Ishii T, Shirai T, Akita K, Kamogawa Y, Fujita Y, Sato H, Shirota Y, Fujii H, Harigae H. Refractory Takayasu arteritis successfully treated with rituximab: case-based review. *Rheumatol Int.* 2019 Nov;39(11):1989-1994.
  - 4) Mutoh T, Shirai T, Fujii H, Ishii T, Harigae H. Insufficient Use of Corticosteroids without Immunosuppressants Results in Higher Relapse Rates in Takayasu Arteritis. *J Rheumatol.* 2020 Feb;47(2):255-263.
  - 5) Shirai T, Shirota Y, Fujii H, Ishii T, Harigae H. Four distinct clinical phenotypes of vasculitis affecting medium-sized arteries. *Scand J Rheumatol.* 2019 Jul;48(4):308-314.
  - 6) Mutoh T, Shirai T, Ishii T, Shirota Y, Fujishima F, Takahashi F, Kakuta Y, Kanazawa Y, Masamune A, Saiki Y, Harigae H, Fujii H. Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis. *Nat Commun.* 2020 Mar 9;11(1):1253.
  - 7) Nishi T, Saeki K, Miyata K, Yoshikawa T, Ueda T, Kurumatani N, Obayashi K, Ogata N. Effects of Cataract Surgery on Melatonin Secretion in Adults 60 Years and Older: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2020. Epub ahead of print: 2020/03/07, doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.0206.
  - 8) Ayano M, Arinobu Y, Tsukamoto H, Ota SI, Misaki K, Nishimura K, Kimoto Y, Mitoma H, Akahoshi M, Akashi K, Horiuchi T, Niino H. Shoulder ultrasound and serum lactate dehydrogenase predict inadequate response to glucocorticoid treatment in patients with polymyalgia rheumatica. *Rheumatol Int.* 2020 Feb 15. doi: 10.1007/s00296-020-04512-9. [Epub ahead of print
  - 9) Miyata T, Higashi Y, Shigematsu H, Origasa H, Fujita M, Matsuo H, Naritomi H, Matsuda H, Nakajima M, Yuki S, and Awano H, Evaluation of Risk Factors for Limb-Specific Peripheral Vascular Events in Patients With Peripheral Artery Disease: A Post Hoc Analysis of the SEASON Prospective Observational Study. *Angiology*, 2019. 70(6): 506-514.
  - 10) Fukuoka K, Miyamoto A, Ozawa Y, Ikegaya N, Maesono T, Komagata Y, Kaname S, Arimura Y: Adult-onset Still's disease-like manifestation accompanying cancer recurrence after long-term remission. *Mod Rheumatol* 2019;29: 704-707.
  - 11) Kato H, Miyakawa Y, Hidaka Y, Inoue N, Ito S, Kagami S, Kaname S, Matsumoto M, Mizuno M, Matsuda T, Shimono A, Maruyama S, Fujimura Y, Nangaku M, Okada H: Safety and effectiveness of eculizumab for adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin Exp Nephrol* 2019;23: 65-75.
  - 12) Akimoto Y, Yan K, Miura Y, Tsumoto H, Toda T, Fukutomi T, Sugahara D, Kudo A, Arai T, Chiba Y, Kaname S, et al.: O-GlcN acylation and phosphorylation of  $\beta$ -actin serine199 in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiology* 2019;317: F1359-F1374.
  - 13) 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* 2019; 23: 387-394
- 14) Chino K, Kondo T, Sakai R, Saito S, Okada Y, Shibata A, Kurasawa T, Okuyama A, Takei H, Amano K: Tocilizumab monotherapy for polymyalgia rheumatica: A prospective, single-center, open-label study. *Int J Rheum Dis* 2019; 22: 2151-2157
- 15) Saito S, Okuyama A, Okada Y, Shibata A, Sakai R, Kurasawa T, Kondo T, Takei H, Amano K: Tocilizumab monotherapy for large vessel vasculitis: Results of 104-week treatment of a prospective, single-center, open study. *Rheumatology* 2020; Oct 26
- 16) Yokoyama N, Kawasaki A, Matsushita T, Furukawa H, Kondo Y, Hirano F, Sada KE, Matsumoto I, Kusaoi M, Amano H, Nagaoka S, Setoguchi K, Nagai T, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Matsui T, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Ohno S, Katayama M, Migita K, Kono H, Hasegawa M, Kobayashi S, Yamada H, Nagasaka K, Sugihara T, Yamagata K, Ozaki S, Tamura N, Takasaki Y, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Sato S, Sumida T, Tohma S, Takehara K, Tsuchiya N. Association of NCF1 polymorphism with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis but not with ANCA-associated vasculitis in a Japanese population. *Sci Rep.* 8;9(1):16366. 2019
- 17) Morishita M, Sada KE, Matsumoto Y, Hayashi K, Asano Y, Hiramatsu Asano S, Ohashi K, Miyawaki Y, Katsuyama E, Watanabe H, Kawabata T, Wada J. Risk factors for cytomegalovirus infection in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *PLoS One.* 10;14(7):e0218705. 2019
- 18) 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 KE, Homma S; Chest High-Resolution CT Findings of Microscopic Polyangiitis: A Japanese First Nationwide Prospective Cohort Study. for Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. *Am J Roentgenol.* 11:1-11. 2019
- 19) 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; Association of MUC5B promoter polymorphism with interstitial lung disease in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS). *Ann Rheum Dis.* 78(8):1144-1146. 2019
- 20) 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(IF:1.955)
- 21) Watanabe H, Sada K, Matsumoto Y, Harigai M, Amano K, Fujimoto S, Dobashi H, Yuzawa Y, Yamagata K, Muso E, Arimura Y, Makino H. Rationale of concomitant cyclophosphamide for remission-induction in patients with Antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis:A propensity score-matched analysis of two nationwide prospective cohort studies. *Mod Rheumatol.* 6:1-9. 2020
  - 22) Abe Y, Yamaji K, Endo Y, Kusaoi M, Nakano S, Yang KS, Tada K, Tsuda H, Tamura N: Plasma exchange therapy to reduce mortality in Japanese patients with diffuse alveolar hemorrhage and microscopic polyangiitis. *Ther Apher Dial* 24(2) ; 208-214, 2019
  - 23) Harigai M, Tsutsumino M, Takada H, Nagasaka K. Molecular targeted therapies for microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Korean J Intern Med.* 2019 May;34(3):492-503.
  - 24) Miyabe C, Miyabe Y, Nagai J, Miura NN, Ohno N, Chun J, Tsuboi R, Ueda H, Miyasaka M, Miyasaka N, Nanki T. Abrogation of lysophosphatidic acid receptor 1 ameliorates murine vasculitis. *Arthritis Res. Ther.* 21(1): 191, 2019.
  - 25) 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
  - 26) Tran TTT, Hara A, Kitagawa K, Kitajima S, Toyama T, Iwata Y, Sakai N, Shimizu M, Kaneko S, Furuichi K, Wada T. Relationship between autoantibodies to erythropoietin receptor and renal outcome in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Biomarkers* 25(2):194-200, 2020.
  - 27) Nagasawa T, Miura K, Kaneko N, Yabuuchi T, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Hisano M, Hattori M. Long-term outcome of renal transplantation in childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Pediatr Transplant* 2020;24:e13656.
  - 28) Homma S, Usui Y, Suzuki A, Ito T, Sakamoto S, Kurosaki A, Kurihara Y, Sada k, Harigai M : Difference in chest HRCT findings in relation to ANCA subtypes in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol* 58:ii37, 2019
  - 29) Watanabe-Kusunoki K, Abe N, Nakazawa D, Karino K, Hattanda F, Fujieda Y, Nishio S, Yasuda S, Ishizu A, Atsumi T. A case report dysregulated neutrophil extracellular traps in a patient with propylthiouracil-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)* 98(17): e15328, 2019.
  - 30) Watanabe T, Marumo Y, Ishizu A. Retinal vasculitis in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 58(7): 1244, 2019.
  - 31) 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)* 58(7): 1293-1298, 2019.
  - 32) Nonokawa M, Suzuki K, Hayashi H, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Ishizu A. Native myeloperoxidase is

- required to make the experimental vasculitis model. *Arthritis Res Ther* 21(1): 296, 2019.
- 33) Takahashi K, Nakamura J, Sakiyama S, Nakaya T, Sato T, Watanabe T, Ohira H, Makita K, Tomaru U, Ishizu A, Tsujino I. A histopathological report of a 16-year-old male with peripheral pulmonary artery stenosis and Moyamoya disease with a homozygous RNF213 mutation. *Respir Med Case Rep* 29: 100977, 2019.
- 34) Yano K, Suzuki H, Oda T, Ueda Y, Tsukamoto T, Muso E. Crescentic poststreptococcal acute glomerulonephritis accompanied by small vessel vasculitis: Case report of an elderly male. *BMC Nephrology* 20: 471, 2019.
- 35) Watanabe-Kusunoki K, Nakazawa D, Kusunoki Y, Kudo T, Hattanda F, Nishio S, Masuda S, Tomaru U, Kondo T, Atsumi T, Ishizu A. Recombinant thrombomodulin ameliorates autoimmune vasculitis via immune response regulation and tissue injury protection. *J Autoimmun* 108: 102390, 2020.
- 36) Uozumi R, Iguchi R, Masuda S, Nishibata Y, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A. Pharmaceutical immunoglobulins reduce neutrophil extracellular trap formation and ameliorate the development of MPO-ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* (in press)
- 37) Asano Y, Matsumoto Y, Miyazaki T, Ishizu A, Morizane S, Hayashi K, Yamamura Y, Hiramatsu S, Miyawaki Y, Morishita M, Ohashi K, Watanabe H, Sunahori-Watanabe K, Kawabata T, Sada KE, Makino H, Wada J. Simultaneous Development of IgA Vasculitis and Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Mod Rheumatol Case Rep* (in press)
- 38) Kawakami T, Kikuchi A, Miyabe C, Ikeda T, Takeuchi S, Tamura Y, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A. Relationship between lysosomal-associated membrane protein-2 and anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibody in pathogenesis of cutaneous vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* (in press)
- 39) Ikeda T, Kawakami T, Arimura Y, Ishiguro N, Ishizu A, Ito F, Ito-Ihara T, Okiyama N, Ono S, Suzuki K, Sugawara K, Seishima M, Kodera M, Tanaka M, Hasegawa M, Furukawa F, Yamaguchi Y, Yoshizaki A. Revised committee for guidelines for the management of vasculitis and vascular disorders of the Japanese Dermatological Association. Survey of Japanese dermatological vasculitis specialists on cases of cutaneous arteritis (cutaneous polyarteritis nodosa). *J Dermatol* (in press)
- 40) Kobayashi M, Matsumoto Y, Ohya M, Harada K, Kanno H. Histological and immunohistochemical evaluation of infiltrating inflammatory cells in Kawasaki disease arteritis lesions. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* (in press)
- 41) Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Puechal X, Fujimoto S, Hawley CM, Khalidi N, Floßmann O, Wald R, Girard LP, Levin A, Gregorini G, Harper L, Clark WF, Pagnoux C, Specks U, Smyth L, Vladimir Tesar V, Ito-Ihara T, de Zoysa JR, Szczeklik W, Flores-Suarez LF, Carette S, Guillevin L, Pusey CD, Casian AL, Brezina B, Mazzetti A,

- McAlear CA, Broadhurst E, Reidlinger D, Mehta S, Ives N, Jayne DRW, for the PEXIVAS Investigators: Plasma exchange and glucocorticoids for severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 382:622-631, 2020.
- 42) Abe Y, Fujibayashi K, Nishizaki Y, Yanagisawa N, Nojiri S, Nakano S, Tada K, Yamaji K, Tamura N: Conventional-dose versus half-dose sulfamethoxazole-trimethoprim for the prophylaxis of pneumocystis pneumonia in patients with systemic rheumatic disease: A non-blind, randomized controlled trial. *Acta Med Okayama* 73:85-89, 2019.
- 43) Namba N, Kawasaki A, Sada K, 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, On behalf of Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS). *Mod Rheumatol* 2019 [Epub ahead of print] doi:10.1136/annrheumdis-2018-214263.
- 44) 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* 213:104-114, 2019.
- 45) Miyamae T, Tani Y, Kishi T, Yamanaka H, Singh G. Updated version of Japanese Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). *Mod Rheumatol*. 2019 Sep 19:1-5.
- 46) Miura K, Sato Y, Yabuuchi T, Kaneko N, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Nawashiro Y, Hisano M, Imamura H, Miyai T, Sakamoto S, Kasahara M, Fuchinoue S, Okumi M, Ishida H, Tanabe K, Hattori M: Individualized concept for the treatment of autosomal recessive polycystic kidney disease with end-stage renal disease. *Pediatr Transplant* e13690 doi.org/10.1111/ptr.13690, 2020
- 47) Kanda S, Ohmuraya M, Akagawa H, Horita S, Yoshida Y, Kaneko N, Sugawara N, Ishiduka K, Miura K, Harita Y, Yamamoto T, Oka A, Araki K, Furukawa T, Hattori M: Deletion in the cobalamin synthetase W Domain-Containing Protein 1 Gene Is associated with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *J AM SOC NEPHROL* 31: 139-147, 2020
- 48) Ban H, Miura K, Ishizuka K, Kaneko N, Taniguchi Y, Nagasawa T, Shirai Y, Yabuuchi T, Takagi Y, Goto A, Hattori M: Clinical characteristics of *Campylobacter* enteritis after pediatric renal transplantation: A retrospective analysis from single center. *Transpl Infect Dis* 21: e13040, 2019
- 49) Miura K, Harita Y, Takahashi N, Tsurumi H, Yasudo H, Isojima T, Hirata Y, Inuzuka R, Takizawa K, Toyofuku E, Nishimoto H, Takamizawa M, Ando T, Sugawa M, Yanagisawa A, Inatomi J, Nogimori Y, Kinumaki A, Namai Y, Hattori M, Oka A: Nonosmotic secretion of ADH and salt loss in hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatr Int* doi: 10.1111/ped.14036, 2019
- 50) Nagano C, Morisada N, Nozu K, Kamei K, Tanaka R, Kanda S, Shiona S, Araki Y, Ohara S, Matsumura C, Kasahara K, Mori Y, Seo A, Miura K, Washiyama M, Sugimoto K, Harada R, Tazoe S, Kourakata H, Enseki M, Aotani D, Yamada T, Sakakibara N, Yamamura T, Minamikawa S, Ishikura K, Ito S, Hattori M, Iijima K: Clinical characteristics of HNF1B-related disorders in a Japanese population. *Clin Exp Nephrol* 23: 1119-1129, 2019
- 51) Hirano D, Ishikawa T, Inaba A, Sato M, Shinozaki T, Iijima K, Ito S. Epidemiology and clinical features of childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic

antibody-associated vasculitis: a clinicopathological analysis. *Pediatr Nephrol* ;34: 1425-1433. 2019

- 52) Saida K, Fukuda T, Mizuno K, Ogura M, Kamei K, Ito S. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Estimation of Eculizumab in a 2-Year-Old Girl With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Case Report With 4-Year Follow-Up. *Front Pediatr*. 2019 Dec 17;7:519. doi:10.3389/fped.2019.00519. eCollection 2019
- 53) Nakashima Y, Sakai Y, Mizuno Y, Furuno K, Hirono K, Takatsuki S, Suzuki H, Onouchi Y, Kobayashi T, Tanabe K, Hamase K, Miyamoto T, Aoyagi R, Arita M, Yamamura K, Tanaka T, Nishio H, Takada H, Ohga S, Hara T.: Lipidomics links oxidized lipids and coronary arteritis in Kawasaki disease. *Cardiovasc Res*. 2019 Nov 29. pii: cvz305. doi: 10.1093/cvr/cvz305. [Epub ahead of print]
- 54) Kitano N, Suzuki H, Takeuchi T.: Patient Age and the Seasonal Pattern of Onset of Kawasaki's Disease. *N Engl J Med*. 2018;24:378(21):2048-2049. doi:10.1056/NEJMc1804312.
- 55) Kim HJ, Yun SW, Yu JJ, Yoon KL, Lee KY, Kil HR, Kim GB, Han MK, Song MS, Lee H D, Ha KS, Sohn S, Ebata R, Hamada H, Suzuki H, Kamatani Y, Kubo M, Ito K, Onouchi Y, Hong YM, Jang GY, Lee JK. Identification of LEF1 as a Susceptibility Locus for Kawasaki Disease in Patients Younger than 6 Months of Age. *Genomics Inform*. 2018 ;16(2):36-41
- 56) Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, Ebata R, Terai M, Fuse S, Okajima Y, Kurotobi S, Hirai K, Soga T, Ishiguchi Y, Okuma Y, Takada N, Yanai M, Sato J, Nakayashiro M, Ayusawa M, Yamamoto E, Nomura Y, Hashimura Y, Ouchi K, Masuda H, Takatsuki S, Hirono K, Ariga T, Higaki T, Otsuki A, Terauchi M, Aoyagi R, Sato T, Fujii Y, Fujiwara T, Hanaoka H, Hata A; KAICA trial Investigators.: Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin(KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Mar 16;393(10176):1128-1137.
- 57) Abe Y, Ayusawa M, Kawamura K, Yonezawa R, Kato M, Komori A, Kohira R, Morioka I: A Combination Therapy for Kawasaki Disease With Severe Complications: A Case Report. *Open Med (Wars)*. 2019 Dec 26;15:8-13. doi:10.1515/med-2020-0002. eCollection 2018.
- 58) Yokouchi Y, Oharaseki T, Enomoto Y, Sato W, Imanaka YK, Takahashi K.: Expression of tenascin C in cardiovascular lesions of Kawasaki disease. *Cardiovasc Pathol*. 2019, 38: 25-30
- 59) Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, et al.; JCS Joint Working Group. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome- Digest Version. *Circ J* 84(2): 299-359, 2020.
- 60) Takeuchi M, Kobayashi T, Biss T, Kamali F, Vear SI, Ho RH, Bajolle F, Lorient MA, Shaw K, Carleton BC, Hamberg AK, Wadelius M, Hirono K, Taguchi M, Wakamiya T, Yanagimachi M, Hirai K, Itoh K, Brandão LR, Ito S. CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 polymorphisms and pediatric warfarin maintenance dose: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2019 Nov 1. doi: 10.1038/s41397-019-0117-x.
- 61) Yamaji N, da Silva Lopes K, Shoda T, Ishitsuka K, Kobayashi T, Ota E, Mori R. TNF- $\alpha$  blockers for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Aug 16;8: CD012448. doi: 10.1002/14651858.CD012448. pub2.

- 62) Mitani Y, Tsuda E, Kato H, Higaki T, Fujiwara M, Ogawa S, Satoh F, Nakamura Y, Takahashi K, Ayusawa M, Kobayashi T, Ichida F, Matsushima M, Kamada M, Suda K, Ohashi H, Sawada H, Komatsu T, Waki K, Shinoda M, Tsunoda R, Yokoi H, Hamaoka K. Emergence and Characterization of Acute Coronary Syndrome in Adults After Confirmed or Missed History of Kawasaki Disease in Japan: A Japanese Nationwide Survey. *Front Pediatr.* 2019 Jul 9;7:275. doi:10.3389/fped.2019.00275. eCollection 2019.
- 63) Tanoshima R, Hashimoto R, Suzuki T, Ishiguro A, Kobayashi T. Effectiveness of antiplatelet therapy for Kawasaki disease: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2019 Jun;178(6):947-955.
- 64) Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, Ayusawa M, Fukazawa R, Fukushima N, Fuse S, Hamaoka K, Hirono K, Kato T, Mitani Y, Sato S, MD, Shimoyama S, Shiono J, Suda K, Suzuki H, Maeda J, Waki K, and the Z-score Project 2nd Stage (ZSP2) Study Group, Japanese Society of Kawasaki Disease. Association of severity of coronary artery aneurysms in 1006 patients with Kawasaki disease and risk of later coronary events. *JAMA Pediatr.* 2018 May 7;172(5):e180030. doi:

10.1001/jamapediatrics.2018.0030. Epub 2018 May 7.

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：

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  
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 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／東京医科歯科大学大学院医  
歯学総合研究科 院長／非常勤講師  
内田 治仁 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 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 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科寄附講 寄附講座准教授  
種本 和雄 川崎医科大学心臓血管外科 教授  
中村 好一 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 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 愛媛大学大学院医学系研究科 特任教授  
前嶋 康浩 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 循環制御内科学 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 院内講師

研究協力者：

伊藤 秀一 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学 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 愛媛県立中央病院 医監部長  
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 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 非常勤研究員  
渡部 芳子 川崎医科大学生理学1 特任講師  
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

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。本研究活動によって医療者や患者に対して大型血管炎に関連する情報を発信することで、社会への疾患の啓発と普及を進める。

## A. 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)を日本循環器学会との共同研究により刊行した。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、厚労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による疫学調査を遂行することで、来る改訂に向けたエビデンス収集を進めている。本分科会の目的は、上記の研究活動を通して、我が国の大型血管炎に対する診療・治療の実態を明らかにすることである。また、本分科会ではバージャー病に対する疫学調査について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進める。また、小児血管炎分科会メンバーとも協力して小児高安動脈炎の診療・治療に関する情報発信とともに、研究・解析も共同で進める。

## B. 研究方法

【ガイドライン改訂】2018年3月刊行の改訂版CPGについて、2018年7月から英訳版の作製を開始した。2019年3月までに著者校正を行って、2019年4月に日本循環器学会に提出。図表の転載許諾をライフサイエンス出版に委託して、2019年6月に許諾取得を終えた。

【班での大型血管炎の疫学調査】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。

前向き登録研究は2019年3月末で登録を終了したが、登録後3年間の臨床情報を調査する。

後ろ向き研究で登録されたGCA患者は計145名で、そのうち139例を解析対象として治療に関するpoor outcome(24週までの臨床的寛解の未達成または52週間の観察中の再燃)と関連する因子に関して解析を行った。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。

【臨床個人調査票の解析】TAKの臨床個人調査票調査では、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、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ことから、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て、不整合なデータを伴う患者と発症年齢が60歳を超える患者を除外するデータクリーニングをして、新規登録76人、継続登録1937人、計2013人のデータを対象とした。

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。

【小児血管炎班による高安動脈炎の取り組み】小児高安動脈炎患者と保護者に対する情報提供のため、高安動脈炎の疾患・治療に関する説明資料の作成を進めた。

【大型血管炎の全国アンケート疫学調査】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 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。

（倫理面への配慮）

本研究班で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

【診断基準と重症度分類】バージャー病の診断基準の修正希望を厚生省に提出した。

【ガイドライン改訂】英訳したダイジェスト版 CPG を2019年8月に Circulation Journal へと投稿して、2019年8月25日に受理された。2020年1月18日オンライン掲載となっている ([https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/84/2/84\\_CJ-19-0773/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/84/2/84_CJ-19-0773/_article))。

【班での大型血管炎の疫学調査】本研究班が進める疫学調査の前向き研究は、2019年3月31日に症例の登録が終了となり、前向きに3年間の患者データ蓄積を進めている。新規発症の TAK70 例、GCA121 例で、合計191例が登録された。それぞれ主治医判断の疾患名を用いたが、うち ACR 分類基準を満たしたのは GCA 79%、TAK 59%で、これは後ろ向きの解析での結果とほぼ同様の結果であった。

後ろ向き研究においては、TAK166 例、GCA145 例の合計311例が登録された。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例を対象として、現在登録患者データの詳細について解析中である。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。

一方、後ろ向き研究の登録 GCA 患者の解析では、139 例を解析対象として検討を行った。治療に関

する poor outcome (24 週までの臨床的寛解の未達成または 52 週間の観察中の再燃) と関連する因子に関して Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を行った。その結果、ベースライン時点で大動脈病変がある症例は大動脈病変の無い症例に比して、有意に寛解を達成しにくい、あるいは再燃しやすいということが明らかになった。また、頭蓋領域の血管病変やリウマチ性多発筋痛症の合併は poor treatment outcome を増加させることはなかった。以上の結果は、Arthritis Research & Therapy 誌に 2020 年 1 月 20 日投稿されて、2020 年 3 月 30 日に受理された。

【臨床個人調査票の解析】 TAK 患者の臨床個人調査票 (2013 年度分) を解析した結果、平均 PSL 初期投与量は 34.4 mg、罹病期間 0-5 年での免疫抑制薬併用率は 44% であった。炎症マーカーは罹病期間が長くなるにつれて低値となっていた。また、大動脈弁閉鎖不全、虚血性心疾患、脳梗塞、腎不全などの合併率は罹病期間が長くなるにつれて高値となっていた。生活制限のある患者は罹病期間に応じて 31~53%、介護を要する患者は 7~17% であった。就職者の割合は罹病期間に関わらず 50% 未満であり、日本人女性の就職率 (約 70%) よりも少なかった。以上の結果は、2019 年 11 月 10 日に米国リウマチ学会 (アトランタ) でポスター発表された。

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。遠心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%) 見られた。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。以上の結果について、現在論文投稿中である。

【小児血管炎班による高安動脈炎の取り組み】 「小児発症高安動脈炎の子どもと親のためのガイド」を小児リウマチ学会所属の研究協力者が執筆完了して、現在出版準備中である。

【大型血管炎の全国アンケート疫学調査】 1 次調査では、対象 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 TAK が 2725 名、GCA が 1701 名。診断基準合致患者数は TAK が 2620 名、GCA が 1380 名、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、TAK で 1.08 (2825/2620) に対して、GCA では 1.23 (1701/1383) であった。TAK の全国患者数推計値は、5480 名 (95% 信頼区間 4960-6000 名)、GCA 推計患者数は 3420 名 (95% 信頼区間: 3020-3800 名) であった (以上は 2019 年 3 月末時点)。現在、2019 年 5 月到着分を最終として再集計中。また、本年 6 月より二次調査 (罹病期間、罹患血管、治療内容など) を遂行中である。9 月 6 日時点で、TAK は、対象施設

458 施設中、調査票返却施設は 215 施設、回収率は 46.9%。対象症例は 2813 例で、調査票返却数は 1421 症例、回収率は 50.5%。GCA は、対象施設 308 施設中、調査票返却施設は 142 施設、回収率は 46.1%。対象症例は 1684 例、調査票返却数は 832 症例、回収率は 49.4%で、10 月 30 日到着分を最終として集計中である。

#### D. 考察

大型血管炎臨床分科会での調査研究は何れも高率的に進められており、研究計画書で予定した成果が着実に得られている。2017 年版改訂 CPG の英訳版もオンライン掲載されており、世界へわが国の血管炎診療の情報発信に繋がると期待される。

GCA 後ろ向き研究では、本邦の GCA の特徴が明らかとなっただけでなく、ベースライン（治療開始時点）での画像検査上の大動脈病変合併を有する症例は非合併症例に比して治療アウトカムが不良となることが明らかになった。これは大動脈病変合併の GCA は、通常治療に対して抵抗性を示す症例である可能性が高いことを示唆することから、大動脈病変の合併の有無により初期治療の強度を検討する必要があると考えられる。

TAK での臨床個人調査票（2013 年度分）の解析結果から、TAK 患者では罹病期間が長くなるにつれて大動脈弁閉鎖不全、虚血性心疾患、脳梗塞、腎不全などの合併率は高値となり、生活上の制限をきたして一般人口に比して就職率も低下する可能性が示唆された。

バージャー病の臨床個人調査票の解析で推計した有病率（2000 年の 7.95/10 万人）は、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の 7-10/10 万人と言う結果と矛盾しなかった。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。

#### E. 結論

本分科会の研究活動を継続することによって、大型血管炎の医療水準の更なる向上と患者に対する支援体制の拡充を図ることが可能になると考えられる。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- **Isobe M**, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, **Komuro I**, Komori K, Takahashi K, **Tanemoto K**, **Hasegawa H**, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, **Miyata T**, Yamada H, Yoshida A, Wada T, Inoue Y, **Uchida HA**, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, **Shigematsu K**, Suematsu E, Sueyoshi E, **Sugihara T**, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tsutsumino M, Dobashi H, **Nakaoka Y**, Nagasaka K, **Maejima Y**, **Yoshifuji H**, **Watanabe Y**, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamauchi-Takahara K, Murohara T, Momomura SI; JCS Joint Working Group. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome – Digest Version. *Circ J*. 2020 Jan 24;84(2):299-359. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0773.
- **Nakaoka Y**, **Isobe M**, Tanaka Y, **Ishii T**, Ooka S, Niuro H, Tamura N, Banno S, **Yoshifuji H**, Sakata Y, Kawakami A, Atsumi T, Furuta S, Kohsaka H, Suzuki K, Hara R, **Maejima Y**, Tsukamoto H, Takasaki Y, Yamashita K, Okada N, Yamakido S, Takei S, Yokota S, and Nishimoto N. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomised controlled phase 3 TAKT study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jan 17. pii: kez630. doi: 10.1093/rheumatology/kez630. [Epub ahead of print] PMID:31951279

- Mutoh T, **Ishii T**, Shirai T, Akita K, Kamogawa Y, Fujita Y, Sato H, Shirota Y, Fujii H, Harigae H. Refractory Takayasu arteritis successfully treated with rituximab: case-based review. *Rheumatol Int.* 2019 Nov;39(11):1989-1994.
- Mutoh T, Shirai T, Fujii H, **Ishii T**, Harigae H. Insufficient Use of Corticosteroids without Immunosuppressants Results in Higher Relapse Rates in Takayasu Arteritis. *J Rheumatol.* 2020 Feb;47(2):255-263.
- Shirai T, Shirota Y, Fujii H, **Ishii T**, Harigae H. Four distinct clinical phenotypes of vasculitis affecting medium-sized arteries. *Scand J Rheumatol.* 2019 Jul;48(4):308-314.
- Mutoh T, Shirai T, **Ishii T**, Shirota Y, Fujishima F, Takahashi F, Kakuta Y, Kanazawa Y, Masamune A, Saiki Y, Harigae H, Fujii H. Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis. *Nat Commun.* 2020 Mar 9;11(1):1253.
- Nishi T, **Saeki K**, Miyata K, Yoshikawa T, Ueda T, Kurumatani N, Obayashi K, Ogata N. Effects of Cataract Surgery on Melatonin Secretion in Adults 60 Years and Older: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2020. Epub ahead of print: 2020/03/07, doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.0206.
- Ayano M, Arinobu Y, Tsukamoto H, Ota SI, Misaki K, Nishimura K, Kimoto Y, Mitoma H, Akahoshi M, Akashi K, Horiuchi T, **Nihiro H**. Shoulder ultrasound and serum lactate dehydrogenase predict inadequate response to glucocorticoid treatment in patients with polymyalgia rheumatica. *Rheumatol Int.* 2020 Feb 15. doi: 10.1007/s00296-020-04512-9. [Epub ahead of print
- **Miyata T**, Higashi Y, Shigematsu H, Origasa H, Fujita M, Matsuo H, Naritomi H, Matsuda H, Nakajima M, Yuki S, and Awano H, Evaluation of Risk Factors for Limb-Specific Peripheral Vascular Events in Patients With Peripheral Artery Disease: A Post Hoc Analysis of the SEASON Prospective Observational Study. *Angiology*, 2019. 70(6): 506-514.
- **中岡良和**. 血管炎性高血圧. 日本臨牀. 領域別症候群シリーズ No. 8 循環器症候群 (第3版) - その他循環器疾患を含めて - IV. 69-75, 2020
- **中岡良和**. 血管炎症候群. 日本医師会雑誌. 148 (特別号 (2)), S147-S150, 2019
- **石井智徳** 大型血管炎に対するトシリズマブ療法 リウマチ科 61巻4号 331- 2019
- **磯部光章**. 大型・中型血管炎の診断基準-新しい血管炎症候群の診療ガイドライン- 「画像診断」 Vol. 39 No. 2 p146-153, 2019
- **新納宏昭** 巨細胞性動脈炎治療のメタ解析 リウマチ科 第62巻3号、287-293, 2019
- 石崎淳, **長谷川均**. 血管炎症候群. リウマチ科. 63 (1), 28-36, 2020.
- 田村 夏子, **前嶋 康浩**. 高安動脈炎と MLX 遺伝子変異. 【リウマチ性疾患の病因・病態研究の進歩】 リウマチ科 63(2):196-201, 2020
- **前嶋康浩**. 大動脈疾患 高安動脈炎. 日本臨牀. 領域別症候群シリーズ No. 8 循環器症候群 (第3版) - その他循環器疾患を含めて - IV. 371-375, 2020
- **前嶋康浩**. 【指定難病ペディア 2019】 個別の指定難病 免疫系 高安動脈炎 [指定難病 40] 日本医師会雑誌 2019;148(特別号(2)); S160-S161, 2019
- **吉藤 元**. 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
- **吉藤 元**. 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
- **吉藤 元**. 高安動脈炎・リウマチ専門医の視点より. 腎と透析 86(Suppl), 54-7, 2019
- **吉藤 元**, 寺尾知可史. 高安動脈炎のゲノム遺伝学的研究と生物学的製剤の有効性. リウマチ科

61(7):523-9, 2019

・吉藤 元. 高安動脈炎に対するトシリズマブ加療中の治療効果判定の方法は? 日本医事新報 4982, 57-8, 2019

・宮田哲郎. 大動脈疾患. 日本医師会雑誌「動脈硬化診療のすべて」. 148 特別号. 37-39, 2019

・宮田哲郎. 感染性大動脈瘤. 日本臨床. 循環器候群 II—その他の循環器疾患を含めて—. 別冊, 289-293, 2019

・宮前 多佳子. 小児リウマチ性疾患の移行支援の現況と課題は何か? 分子リウマチ治療. 12(3). 138-142, 2019.

・宮前 多佳子. 【小児リウマチ性疾患の診療～これまでのエビデンスに基づく最近の知見～】高安動脈炎. Pharma Medica, 37(7), 37-43, 2019.

・渡部芳子. 2 章脈管疾患の治療 D 他の末梢動脈疾患 e) 高安動脈炎, f) Buerger 病, g) Behcet 病, h) その他の血管炎および膠原病による血管病変. 血管診療技師 (CVT) テキスト. (南光堂) p225-230, 2019.

・渡部芳子. バージャー病[指定難病 47]. 【指定難病ペディア 2019】個別の指定難病 免疫系. 日本医師会雑誌 (0021-4493) 148 巻特別 1 Page S163-S165, 2019.

## 2. 学会発表

・Nakaoka Y. Long-term efficacy and safety of anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: Final results from the TAKT study. 19th International Vasculitis and ANCA Workshop (米国、フィラデルフィア), 2019 年 4 月 10 日

・中岡良和. Recent Advances in the Treatment of Large Vessel Vasculitis. 第 63 回日本リウマチ学会 (京都), 2019 年 4 月 15 日

・中岡良和. 内科医から見た大型血管炎の診断・治療. (第 10 回脈管専門医教育セッション) 第 60 回日本脈管学会学術総会 (東京), 2019 年 10 月

11 日

・中岡良和. 大型血管炎の診断・治療の Up to date. 第 39 回日本画像医学会 (東京), 2020 年 2 月 15 日

・中岡良和. 大型血管炎の診断と治療の進歩. 第 76 回東海支部主催生涯教育講演会 (日本内科学会東海支部主催) 第 240 回東海地方会 (名古屋), 2020 年 2 月 16 日

・Tomoyuki Mutoh, Tsuyoshi Shirai, Tomonori Ishii, Yuko Shirota, Hideo Harigae and Hiroshi Fujii. Endothelial Protein C Receptor and Scavenger Receptor Class B Type 1 Negatively Regulate Vascular Inflammation and Are Major Autoantigens in Takayasu Arteritis

・新納宏昭 高齢者における膠原病・リウマチ性疾患 第 20 回日本病院総合診療医学会学術総会 (教育講演 9) (福岡), 2020 年 2 月 22 日

・吉藤 元. 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の異同と分類基準の改訂案. 日本リウマチ学会 (京都), 2019 年 4 月 17 日

・吉藤 元. 血管炎症候群の分類と病態. 日本小児リウマチ学会総会・学術集会 (札幌), 2019 年 10 月 5 日

・吉藤 元. 大型血管炎に対する生物学的製剤治療のピットフォール. 日本脈管学会 (東京), 2019 年 10 月 11 日

・吉藤 元. 大型血管炎の病理・病態と画像診断. 日本医学放射線学会秋季臨床大会 (名古屋), 2019 年 10 月 20 日

・Yoshifuji H, Uchida HA, Nakaoka Y, Sugihara T, Isobe M, Harigai M. Long-term clinical course and outcomes of 2013 patients with Takayasu arteritis. American College of Rheumatology 学術総会 (アトランタ), 2019 年 11 月 10 日

・Miyata T, Surgical Management of Takayasu's Arteritis. Asian Society for Vascular Surgery Meeting. Bali, Indonesia. 2019/10/24.

・宮田哲郎. 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）特別企画座長。2019/2/11.

・宮前多佳子. みんなで学ぼう血管炎の最新医療. 小児の血管炎（川崎病、高安動脈炎）の最新医療. 第70回ドクターサーチみやぎ健康セミナー市民公開講座（仙台）. 2020年2月9日.

・宮前多佳子. 小児リウマチ性疾患の特性と治療の最前線. 第63回日本リウマチ学会学術集会市民公開講座(仙台). 2019年5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政策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班  
分担研究報告書

中小型血管炎に関する研究

- 研究分担者 要 伸也 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科 教授
- 研究分担者：
- 要 伸也 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科学教室 教授
- 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 東邦大学医療センター大橋病院 病理診断科 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
- 田村 直人 順天堂大学大学院医学研究科 教授
- 土橋 浩章 香川大学医学部血液免疫呼吸器内科 准教授
- 長坂 憲治 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 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 自治医科大学医学部内科学講座呼吸器内科学部門 教授
- 本間 栄 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 教授
- 和田 隆志 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科腎臓内科学 教授
- 研究協力者：
- 鮎沢 衛 日本大学医学部小児科学系学小児科学分野 准教授
- 池谷紀子 杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科 助教
- 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 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学 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 病院准教授
- 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	長崎大学病院第一内科 教授
川嶋 聡子	杏林大学腎臓・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 特任講師
神田 隆	山口大学臨床神経学講座 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 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 放射線診療部部長
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
小林茂人	順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科学 特任教授
小松田 敦	秋田大学医学部附属病院 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	愛媛県立中央病院 医監部長
中屋 来哉	岩手県立中央病院腎センター腎臓リウマチ科 腎臓・リウマチ科長
南郷 栄秀	独立行政法人地域医療機能推進機構(JCHO) 東京城東病院総合診療科 科長
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	東京女子医科大学脳神経内科 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
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 客員研究員
村川 洋子	島根大学医学部内科学第三膠原病内科 診療教授 准教授
山村 昌弘	岡山済生会総合病院内科 特任副院長
安倍 能之	順天堂大学医学部膠原病内科学講座 助教
池田 高治	東北医科薬科大学皮膚科学教室 准教授
石黒 直子	東京女子医科大学皮膚科学 教授
田中麻衣子	県立広島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 部長
宮脇 義亜	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 非常勤研究員
遠山 直志	金沢大学附属病院 先端医療開発センター 特任准教授

## 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）が完成した。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が行われた。さらに、AAV 患者を対象とした QOL および医療経済学的研究により、わが国の実態が明らかとなり、AAV 患者の QOL や経済的負担も考慮した診療やガイドライン作成を行って

### 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、原発性抗リン脂質抗体症候群(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と改訂に向けた取り組み：MPA/GPAワーキンググループを中心に、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、本ガイドラインの評価と効果検証、さらにガイドライン改訂に向けた関連文献の収集とスコーピングサーチを進める。後者については、PubMedを用いて、2015年以降に報告されている文献検索を行った。具体的には、成人の顕微鏡的多発血管炎（MPA）および/または多発血管炎性肉芽腫症（GPA）を対象として行われたランダム化比較試験（RCT）および治療比較群のあるコホート研究を検索の対象とし、検索式で同定された文献について、2名が独立して適格性の評価を行うことにより採否を決定する。
2. 中小型血管炎に属する難病（EGPA, PAN, MRA）および APSの診療指針作成：難病4疾患の各WGで「治療の手引き」の作成を進めた。GRADEおよびminds2014の作成手順に準拠し、治療に特化した「治療の手引き」の作成を前年度に継続して行い、完成させる。パブリックコメントを経て今年度中の出版を目指す。関連学会にも承認いただく。
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(勝又)

2017年11月～2018年2月に、東京女子医科大学病院、岡山大学病院、聖マリアンナ医科大学病院で診療された AAV 患者に、「仕事の生産性及び活動障害に関する質問票」(WPAI-GH)、健康関連 QoL の一般的指標である EQ-5D-5L、患者基本情報からなるアンケート調査を行い、同時に臨床情報を収集し、ANCA 関連血管炎の疾患特異的指標である Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)、Vasculitis Damage Index (VDI)を算出した。

#### 5. ANCA 関連血管炎の医療経済に関する研究(田中)

日本人 AAV 患者における初発または再燃時の寛解導入療法後の維持療法における診療実態および医療費を明らかにするため、Medical Data Vision データベースを用い、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を投与されている患者でかつ当該期間中の初回入院の症例を抽出し、さらに入院日数が 7 日以上、主病名かつ最も医療資源を投入した病名が、MPA、GPA、EGPA、AAV となっている 2,149 名、このうち入院後の通院記録のない 446 名を除く 1,703 名を今回の解析対象とした。主要評価項目は「再入院」とし、初回の寛解導入入院の退院翌日から最大 24 か月間観察を行った。再入院の頻度、再入院の有無別による医療費につき検討を行った。尚、薬剤費用は 10 割負担とした。

#### 6. 指定難病の重症度分類、診断基準、ホームページの見直し:重症度分類は、指定難病全体の方針にしたがって進める予定である。臨床個票を用いた疫学研究の結果により、診断基準の見直しなども進めてゆく。

#### 7. 小児の中小型血管炎について: WGに小児科医も加わり、小児例についての視点を治療ガイドの作成やガイドライン改訂に反映できるようにした。川崎病については小児血管炎班の主導で診断の手引きの作成、経時的な全国実態調査、広報活動等を行った。

#### (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と改訂に向けた取り組み: スコーピングサーチを行った。具体的には、AAV-CPG 作成時に準じる検索式を用いて文献検索を行ったところ、RCT候補および治療比較群のあるコホート研究候補として740文献が抽出された。ここから論文採用基準に基づいて評価を行った結果、16のRCTおよび16のコホート研究を選択した。コホート研究16件について、治療ステージの内訳は、寛解導入治療8件、維持治療1件および導入治療+維持治療7件であった。比較対象とされた薬剤として、副腎皮質ステロイド、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、リツキシマブなどが挙げられた。その他、治療初期の透析治療の有無について評価した論文が1件みられた。

#### 2. 4疾患の治療ガイドの作成: 統括委員会(針谷、要、天野、田村、高橋、長坂)および事務局の指導のもと、GPA, PAN, MRA, APS の4つのWGにおいて、Gradeの作成指針にしたがって治療ガイドの作成を進めた。具体的には、CQ毎に抽出された文献についてシステマティックレビューを行い、文献毎のエビデンスプロファイル、アウトカム毎のEvidence to Decisionテーブルを作成、これに基づいて推奨文案と解説のサマリーの最終案を作成した。その後、推奨文案について4つのWG内で投票を行い、修正を加えたあと、2019年9月末までに最終推奨文案を確定、同11月中に解説文の最終案を完成させた。その後、関連学会にパブコメを依頼し、修正ドラフトを完成、関連学会の承認を経て公開する予定である。

3. 臨床個人調査表の疫学研究：MPA/GPA, PAN, MRA の各難病疾患について臨床調査個人票（臨床個票）のデータベースを解析することにより、我が国全体の疾患の臨床像（年齢・性別・罹患臓器・重症度など）と治療の実態が経年変化とともに明らかになりつつある。今後さらに解析を進め、診断基準や診療指針の改訂・作成につなげてゆく。
4. ANCA 関連血管炎の QOL 解析：ANCA 関連血管炎患者 92 名（顕微鏡的多発血管炎 42 名、多発血管炎性肉芽腫症 24 名、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 22 名、腎限局型 3 名、未分類 1 名）が参加した。ANCA 関連血管炎患者における労働就労者 25 名のうち、11 名が欠勤し、absenteeism（病気による欠勤や休業）は 17%、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 32% だった。absenteeism は、BVAS と関連し、EQ-5D-5L と逆相関したが、VDI とは相関しなかった。また presenteeism は、BVAS、VDI と関連し、EQ-5D-5L と逆相関した。健康関連 QoL が低い患者群は、高い患者群と比較して absenteeism と presenteeism はいずれも有意に高かった。まとめると、ANCA 関連血管炎患者の労働生産性は、ANCA 関連血管炎患者における疾患活動性、臓器障害、健康関連 QoL と関連することが明らかとなった。
5. ANCA 関連血管炎の医療経済に関する研究：24 か月間の観察期間中に 840 名は再入院がなく、863 名（50.7%）が何らかの理由で再入院した。再入院件数は 1,897 件であった。再入院した 863 名のうち、428 名（49.6%）は 1 回の入院、184 名（21.3%）が 2 回の入院、91 名（10.5%）が 3 回の入院であり、最高入院回数は 13 回（1 名）であった。再入院した 863 名のうち、約 80% が 3 回以内の入院であった。1,897 件の再入院のうち、血管炎に対する加療目的の再入院は 923 件（465 名）、血管炎以外に対する加療目的の再入院は 974 件（572 名）であった。血管炎に対する加療目的の再入院 923 件のうち、血管炎再燃の加療のためと思われる再入院は 296 件、IVCY や RTX 施行などの血管炎治療の継続のためと思われる再入院は 627 件であった。血管炎以外に対する加療目的の再入院 974 件の内訳は、感染症 220 件、悪性腫瘍 54 件、心血管系 15 件であった。経過中の 1 か月あたりの平均直接医療費は、再入院なし群では 74,998 円で、再入院あり群では 262,201 円と約 3.5 倍の費用が掛かっていた。血管炎再燃の加療のための再入院群では 375,502 円、血管炎治療の継続のための再入院群では 206,361 円、血管炎以外に対する加療目的の再入院群では 250,437 円であった。以上、約半数の症例において、2 年以内に再入院を経験していた。再入院症例のうち、血管炎の加療のためと血管炎以外の加療のための再入院はそれぞれ半数程度で、また、血管炎の加療のための再入院例の内訳では、1/3 程度が血管炎再燃のため、2/3 程度が血管炎治療の継続のためと考えられた。再入院症例では、再入院がなかった症例群と比し、約 3.5 倍 直接医療費がかかっていた。特に血管炎再燃のための再入院、感染症や心血管系の再入院症例において、高額な直接医療費を要していることが明らかとなった。
6. 指定難病の重症度分類、診断基準、ホームページの見直し：難病ホームページの血管炎疾の記述を修正、更新した。重症度分類、診断基準については、準備が整い次第、進める方針である。
7. 小児の中小型血管炎について：小児血管炎研究活動報告の該当項目を参照

#### 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、研究の継続性ととともに、小児例を含めた研究体制の統合が図られた。指定難病4疾患（EGPA, PAN, MRA, APS）の「治療の手引き」発刊に向けた作業が着実に進行し、初めての治療ガイド2020が発刊予定となっている。今後はこれを広く普及し、診療レベルの向上に寄与することが期待される、同時に、発刊されたAAV診療ガイドライン2017の評価とスコوپングサーチの結果を基礎資料とした改訂への準備、臨床個人調査票のデータベースを用いた疫学的検証（疫学研究）が着実に進

められた。AAV患者のQOLの実態と医療経済的な現況が明らかになり、今後、AAV患者のQOLや経済的負担も考慮した診療やガイドライン作成を行ってゆく基盤が形成された。

## 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、各希少疾患の適切な治療法ないし診療水準が一層の向上が期待される。

## 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) Fukuoka K, Miyamoto A, Ozawa Y, Ikegaya N, Maesono T, Komagata Y, Kaname S, Arimura Y: Adult-onset Still's disease-like manifestation accompanying cancer recurrence after long-term remission. *Mod Rheumatol* 2019;29: 704-707.
- 2) Kato H, Miyakawa Y, Hidaka Y, Inoue N, Ito S, Kagami S, Kaname S, Matsumoto M, Mizuno M, Matsuda T, Shimono A, Maruyama S, Fujimura Y, Nangaku M, Okada H: Safety and effectiveness of eculizumab for adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin Exp Nephrol* 2019;23: 65-75.
- 3) Akimoto Y, Yan K, Miura Y, Tsumoto H, Toda T, Fukutomi T, Sugahara D, Kudo A, Arai T, Chiba Y, Kaname S, et al.: O-GlcN acylation and phosphorylation of  $\beta$ -actin serine199 in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiology* 2019;317: F1359-F1374.
- 4) 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* 2019; 23: 387-394
- 5) Chino K, Kondo T, Sakai R, Saito S, Okada Y, Shibata A, Kurasawa T, Okuyama A, Takei H, Amano K: Tocilizumab monotherapy for polymyalgia rheumatica: A prospective, single-center, open-label study. *Int J Rheum Dis* 2019; 22: 2151-2157
- 6) Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, Tanemoto K, Hasegawa H, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, Miyata T, Yamada H, Yoshida A, Wada T, Inoue Y, Uchida HA, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, Shigematsu K, Suematsu E, Sueyoshi E, Sugihara T, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tsutsumino M, Dobashi H, Nakaoka Y, Nagasaka K, Maejima Y, Yoshifuji H, Watanabe Y, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamauchi-Takihira K, Murohata T, Momomura SI; JCS Jpint Working Group. : JCS 2017 guideline on management of vasculitis syndrome. *Circ J* 2020; 84: 299-359

- 7) Saito S, Okuyama A, Okada Y, Shibata A, Sakai R, Kurasawa T, Kondo T, Takei H, Amano K: Tocilizumab monotherapy for large vessel vasculitis: Results of 104-week treatment of a prospective, single-center, open study. *Rheumatology* 2020; Oct 26
- 8) Yokoyama N, Kawasaki A, Matsushita T, Furukawa H, Kondo Y, Hirano F, Sada KE, Matsumoto I, Kusaoi M, Amano H, Nagaoka S, Setoguchi K, Nagai T, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Matsui T, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Ohno S, Katayama M, Migita K, Kono H, Hasegawa M, Kobayashi S, Yamada H, Nagasaka K, Sugihara T, Yamagata K, Ozaki S, Tamura N, Takasaki Y, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Sato S, Sumida T, Tohma S, Takehara K, Tsuchiya N. Association of NCF1 polymorphism with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis but not with ANCA-associated vasculitis in a Japanese population. *Sci Rep.* 8;9(1):16366. 2019
- 9) Morishita M, Sada KE, Matsumoto Y, Hayashi K, Asano Y, Hiramatsu Asano S, Ohashi K, Miyawaki Y, Katsuyama E, Watanabe H, Kawabata T, Wada J. Risk factors for cytomegalovirus infection in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *PLoS One.* 10;14(7):e0218705. 2019
- 10) 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 KE, Homma S; Chest High-Resolution CT Findings of Microscopic Polyangiitis: A Japanese First Nationwide Prospective Cohort Study. for Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. *Am J Roentgenol.* 11:1-11. 2019
- 11) 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; Association of MUC5B promoter polymorphism with interstitial lung disease in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS). *Ann Rheum Dis.* 78(8):1144-1146. 2019
- 12) 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 (IF:1.955)
- 13) Watanabe H, Sada K, Matsumoto Y, Harigai M, Amano K, Fujimoto S, Dobashi H, Yuzawa Y, Yamagata K, Muso E, Arimura Y, Makino H. Rationale of concomitant cyclophosphamide for remission-induction in patients with Antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: A propensity score-matched analysis of two nationwide prospective cohort studies. *Mod Rheumatol.* 6:1-9. 2020
- 14) Abe Y, Yamaji K, Endo Y, Kusaoi M, Nakano S, Yang KS, Tada K, Tsuda H, Tamura N: Plasma exchange therapy to reduce mortality in Japanese patients with diffuse alveolar hemorrhage and microscopic polyangiitis. *Ther Apher Dial* 24(2) ; 208-214, 2019
- 15) Harigai M, Tsutsumino M, Takada H, Nagasaka K. Molecular targeted therapies for microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Korean J Intern Med.* 2019 May;34(3):492-503.

- 16) Miyabe C, Miyabe Y, Nagai J, Miura NN, Ohno N, Chun J, Tsuboi R, Ueda H, Miyasak M, Miyasaka N, Nanki T. Abrogation of lysophosphatidic acid receptor 1 ameliorates murine vasculitis. *Arthritis Res. Ther.* 21(1): 191, 2019.
- 17) 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
- 18) Tran TTT, Hara A, Kitagawa K, Kitajima S, Toyama T, Iwata Y, Sakai N, Shimizu M, Kaneko S, Furuichi K, Wada T. Relationship between autoantibodies to erythropoietin receptor and renal outcome in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Biomarkers* 25(2):194-200, 2020.
- 19) Nagasawa T, Miura K, Kaneko N, Yabuuchi T, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Hisano M, Hattori M. Long-term outcome of renal transplantation in childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Pediatr Transplant* 2020;24:e13656.
- 20) Homma S, Usui Y, Suzuki A, Ito T, Sakamoto S, Kurosaki A, Kurihara Y, Sada k, Hrigai M : Difference in chest HRCT findings in relation to ANCA subtypes in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol* 58:ii37, 2019

## 2. 学会発表

- 1) 要伸也 : 腎臓内科医からみた皮膚血管炎. 第118回日本皮膚科学会, 2019年6月7日, 名古屋.
- 2) 要伸也 : ANCA関連腎炎のマネジメント. 第62回日本腎臓学会, 2019年06月22日, 名古屋.
- 3) 要伸也 : 腎疾患対策検討会とCKD患者の重症化予防. 第32回日本医工学治療学会, 東京, 2019年2月23日.
- 4) 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関連血管炎患者の医療費の現状. 第63回日本リウマチ学会, 2019年4月15日, 京都.
- 5) 倉沢隆彦, 岡田悠介, 柴田明子, 千野健太郎, 武井博文, 近藤恒夫, 天野宏一 : ANCA 関連血管炎に対するリツキシマブによる寛解導入治療の有効性と安全性. 第 63 回日本リウマチ学会, 2019 年 4 月 17 日, 京都.
- 6) Hirahara S, Katsumata Y, Sada K, Nagafuchi H, Tanaka E, arigai M. Association of work productivity assessed by absenteeism and presenteeism with disease activity, damage and health-related quality of life in patients with ANCA-associated vasculitis. *ACR/ARP Annual Meeting*; 2019. 11.6-11; Atlanta, GA.
- 7) Harigai M, Kawasaki A, Tsuchiya N, Sada K, Hirano F, Sugihara T, Amano K, Yamagata K, Dobashi H, Nagasaka K, Atsumi T, Khor S-S, Tokunaga K, Ozaki S, Matsuo S, Arimura Y, Makino H. Genome-wide association study in a Japanese population revealed novel candidate genes for antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *ACR/ARP Annual Meeting*;2019. 11.6-11;Atlanta, GA.
- 8) Namba N, Sada K, Hirano F, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, 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. Association of TERT and DSP polymorphisms with susceptibility to myeloperoxidase-ANCA-associated vasculitis. *ACR/ARP Annual Meeting*;2019. 11.6-11; Atlanta, GA.
- 9) Homma S, Usui Y, Suzuki A, Ito T, Sakamoto S, Kurosaki A, Kurihara Y, Sada K, Harigai M. 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: Difference in chest HRCT findings in relation to ANCA subtypes in ANCA-associated vasculitis. ERS International Congress 2019, Madrid Spain, 2019.9月

- 10) ・臼井 優介、鈴木亜衣香、坂本 晋、黒崎 敦子、栗原 泰之、槇野博史、土橋 浩章、針谷 正祥、山縣 邦弘、臼井 丈一、佐田 憲映、本間 栄：ANCA関連血管炎のANCA subtype別の胸部HRCT画像の検討. 第59回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2019.4
- 11) 安倍能之、土橋浩章、川上民裕、林太智、要伸也、針谷正祥、田村直人：リウマチ性疾患の疫学-1 臨床個人調査票に基づいた悪性関節リウマチ患者の特徴と社会生産性の経時的向上に関する解析. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会、国立京都国際会館、京都、2019年4月15-17日
- 12) 篠浦まりな、鈴木智、西卓也、作間渉太、池田圭吾、森本真司、山路健、田村直人：漿膜炎症状が主体であった好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の若年症例. 第63回日本リウマチ学会, 2019年4月15-17日, 京都.
- 13) 長坂憲治：血管炎に関する最新の話題 ANCA 関連血管炎診療ガイドライン2017の概要. 第62回日本腎臓学会, 2019年6月22日, 名古屋
- 14) 岸部 幹, 道塚智彦, 高原 幹, 片田彰博, 林達哉, 原渕保明. ANCA 関連疾患における IgG4 陽性率の検討, 第120回日本耳鼻咽喉科学会, 2019.5.8-11、一般口演。
- 15) 岸部 幹, 道塚智彦, 高原 幹, 片田彰博, 林 達哉, 原渕保明. ANCA 関連疾患における IgG4 陽性率の検討, 第29回日本耳科学会 2019.10.10-12.
- 16) 岸部 幹, 道塚智彦, 高原 幹, 片田彰博, 林 達哉, 原渕保明. ANCA 関連血管炎性中耳炎(OMAAV)全国調査ワーキンググループによる OMAAV の後追い調査-中間報告. 第29回日本耳科学会, 2019.10月.
- 17) 高橋啓:血管炎症候群の病理 大・中型血管炎を中心に. 第60回日本脈管学会総会, 東京, 2019.10月
- 18) 宮前多佳子. 移行支援の日常実践に向けて Overview 小児リウマチ性疾患・自己炎症疾患の移行支援の現況と課題. 第29回日本小児リウマチ学会総会, 札幌, 2019.10
- 19) ANCA 関連血管炎診療の現状と課題、土橋浩章、第63回日本リウマチ学会総会・学術集会ランチョンセミナー、2019.4
- 20) RA 診療における WoCBA(Women of Child-Bearing Age)患者の治療戦略、土橋浩章、第63回日本リウマチ学会総会・学術集会、2019.4

#### H. 知的財産権の出願・登録

該当なし

# 【臨床病理分科会】

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

令和元年度臨床病理分科会活動報告

研究分担者：

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  
川上 民裕 東北医科薬科大学医学部皮膚科 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 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 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 客員研究員

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として、GCA の大型血管病変の特徴、AAV の上気道生検組織の特徴、PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の特徴の相違を明らかにする課題に取り組んだ。今年度は 14 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、ウェブ版血管炎病理アトラスの画像使用について 6 件許諾した。全国調査を行い、GCA の診断確定症例における大動脈病変の病理標本を review した。AAV の上気道生検組織の特徴として、筋性動静脈の血管炎や閉塞を抽出した。人工知能を用いた解析により、PAN と皮膚動脈炎の組織所見が異なる可能性を示唆した。

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。

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)

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

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. 14 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の画像使用について、6 件許諾した (表 2)。

### 2. 1) GCA の大型血管病変の病理学的特徴

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 EEI) 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。

事前アンケートにより、C-GCA with EEI の可能性のある症例は 3 例で、EC-GCA と考えられる症例は 14 例あった。その後、これら症例を有する施設を含む多施設共同研究の枠組みで信州大学医学部医倫理委員会の審査を受け、研究実施の承認を受けた (承認番号 4452)。

C-GCA with EEI の可能性のある症例 2 例を入手し、そのうちの 1 例に大動脈病変を確認した。EC-GCA と考えられる症例を 6 例入手し、そのうちの 3 例に大動脈病変を確認した。これらの組織像は、典型的な高安動脈炎の組織像とは異なっていた。

<菅野祐幸の分担研究報告書を参照>

### 2) AAV の上気道生検組織の病理学的特徴

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、致死的になったりすることすらある。GPA は鼻、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 AAV 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た。

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。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。次の段階として、上記の群を Training Set と Testing Set に分けて、研究分担者・研究協力者でその組織像をシェアし、プレリミナリーな解析で見いだしたパラメーターが反映されるか否かを解析した。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。

プレリミナリーな解析で有意差を認めた筋性動静脈炎の有無、筋性動静脈の閉塞の有無、浮腫、好酸球浸潤、形質細胞浸潤の各パラメーターの妥当性を検証するために、Training Set と Testing set に分けた。同一患者からの複数生検があるものに関しては、検体を絞り込み、OMAAV 症例数を当初の34例から17例に訂正した。男女比ほぼ同じで、平均年齢も±2歳以内に収めることができた。

Training Set と検出したパラメーターを validate する Testing Set に分けて設定することにより、統計学的妥当性をもって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が期待される。

<宮崎龍彦の分担研究報告書を参照>

### 3) PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違

皮膚生検で壊死性血管炎を認める疾患には、皮膚以外の全身臓器にも壊死性血管炎を認める結節性多発動脈炎(全身型: PAN)と皮膚以外には壊死性血管炎を認めない皮膚動脈炎(皮膚限局型: CA)があり、典型例では両者は臨床的に鑑別可能である。しかしながら、皮膚科臨床では、壊死性血管炎は皮膚に限局するものの、発熱や体重減少などの全身症状を伴い、全身型との中間型もしくは全身型への移行型に相当す

ると考えられる症例が存在する。このような境界型ともいふべき症例の皮膚生検組織と、全身型 PAN ならびに皮膚限局型 CA の生検組織の異同については明らかとなっていない。そこで、本研究では近年目覚ましい発展を遂げている人工知能(AI)技術を用いて、以下のことを明らかにすることを目的とする。

- ① 臨床的典型例の PAN (全身型) と CA (皮膚限局型) の皮膚生検画像を AI に学習させ、両者の組織学的鑑別が可能かどうか明らかにする。
- ② PAN (全身型) と CA (皮膚限局型) の皮膚生検の組織学的鑑別が可能である場合、臨床的に境界型と判断された症例の皮膚生検画像を AI に読ませ、PAN (全身型)、CA (皮膚限局型) のいずれと判定するか明らかにする。

PAN (全身型)、CA (皮膚限局型)、境界型の皮膚生検画像(HE染色40倍、各15枚、75枚、64枚)に対し、Python3のライブラリ Augmentor を使用して、それぞれ10,000枚まで増幅した。それらをトレーニングデータとテストデータに、無作為に85:15に分割し、AI(ディープニューラルネットワーク)に学習させた。

- ① AI はテストデータの PAN (全身型) と CA (皮膚限局型) の皮膚生検画像を正解率85%で鑑別した。
- ② AI はテストデータの境界型の皮膚生検画像を PAN (全身型) とは正解率85%で鑑別したが、CA (皮膚限局型) とは区別しなかった。

PAN (全身型) と CA (皮膚限局型) の皮膚生検組織は組織学的に鑑別できる可能性がある。症例数を増やし、鑑別の精度を上げる必要がある。また、AI が皮膚生検組織のどのような所見に着目し、両者の鑑別を行ったのか、今後 Grad-CAM 解析を行い、明らかにする予定である。一方、境界型に相当する症例については、皮膚生検の組織学的所見では CA (皮膚限局型)

と区別できない可能性が高い。全身症状の詳細な把握と慎重な経過観察、皮膚以外の臓器の血管炎に対する精査などにより、PAN（全身型）またはそれへの移行を見逃さない注意が必要と考えられる。

<石津明洋の分担研究報告書を参照>

#### D. 考察

1. 血管炎病理診断コンサルテーションとウェブ版血管炎アトラスは、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に一定の貢献をしている。
2. 血管炎病理学的所見における3つの未解明問題に対する解答を得た。

#### E. 結論

研究は順調に実施され、目的を達成した。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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 KE, Honma S. Chest high-resolution CT findings of microscopic polyangiitis: a Japanese first nationwide prospective cohort study. *Am J Roentgenol* 213: 104-114, 2019.
- 3) Watanabe-Kusunoki K, Abe N, Nakazawa D, Karino K, Hattanda F, Fujieda Y, Nishio S, Yasuda S, Ishizu A, Atsumi T. A case report dysregulated neutrophil extracellular traps in a patient with propylthiouracil-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)* 98(17): e15328, 2019.
- 4) Watanabe T, Marumo Y, Ishizu A. Retinal vasculitis in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 58(7): 1244, 2019.
- 5) 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)* 58(7): 1293-1298, 2019.
- 6) Nonokawa M, Suzuki K, Hayashi H, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Ishizu A. Native myeloperoxidase is required to make the experimental vasculitis model. *Arthritis Res Ther* 21(1): 296, 2019.
- 7) Takahashi K, Nakamura J, Sakiyama S, Nakaya T, Sato T, Watanabe T, Ohira H, Makita K, Tomaru U, Ishizu A, Tsujino I. A histopathological report of a 16-year-old male with peripheral pulmonary artery stenosis and Moyamoya disease with a homozygous RNF213 mutation. *Respir Med Case Rep* 29: 100977, 2019.
- 8) Yano K, Suzuki H, Oda T, Ueda Y, Tsukamoto T, Muso E. Crescentic poststreptococcal acute glomerulonephritis accompanied by small vessel vasculitis: Case report of an elderly male. *BMC Nephrology* 20: 471, 2019.
- 9) 川上民裕, 有村義宏, 池田高治, 石黒直子, 石津明洋, 伊藤吹夕, 猪原登志子, 沖山奈緒子, 小野さち子, 鈴木和男, 菅原弘二, 清島真理子, 小寺雅也, 田中麻衣子, 長谷川稔, 古川福実,

- 山口由衣, 吉崎 歩, 日本皮膚科学会 新血管炎・血管障害診療ガイドライン改訂委員会. 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. 日本皮膚科学会雑誌 129(9): 1901-1907, 2019.
- 10) 菅野祐幸. 専門医が知っておくべき関節リウマチの病理. 臨床リウマチ 31: 271-274, 2019.
- 11) 菅野祐幸. 中枢神経系の血管炎の病理—特集I 血管炎症候群と神経障害. 脳神経内科, 91: 301-305, 2019.
- 12) 宮平鷹揚, 中村昭則, 武井洋一, 大原慎司, 菅野祐幸. 筋痛を主症状とし筋性検にて診断した ANCA 陰性の顕微鏡的血管炎の 1 例. 脳神経内科, 91: 117-121, 2019.
- 13) Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, Tanemoto K, Hasegawa H, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, Miyata T, Yamada H, Yoshida A, Wada T, Inoue Y, Uchida HA, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, Shigematsu K, Suematsu E, Sueyoshi E, Sugihara T, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tsutsumino M, Dobashi H, Nakaoka Y, Nagasaka K, Maejima Y, Yoshifuji H, Watanabe Y, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamauchi-Takahara K, Murohara T, Momomura SI; JCS Joint Working Group. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome—Digest Version. *Circ J* 84(2): 299-359, 2020.
- 14) Watanabe-Kusunoki K, Nakazawa D, Kusunoki Y, Kudo T, Hattanda F, Nishio S, Masuda S, Tomaru U, Kondo T, Atsumi T, Ishizu A. Recombinant thrombomodulin ameliorates autoimmune vasculitis via immune response regulation and tissue injury protection. *J Autoimmun* 108: 102390, 2020.
- 15) Uozumi R, Iguchi R, Masuda S, Nishibata Y, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A. Pharmaceutical immunoglobulins reduce neutrophil extracellular trap formation and ameliorate the development of MPO-ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* (in press)
- 16) Asano Y, Matsumoto Y, Miyazaki T, Ishizu A, Morizane S, Hayashi K, Yamamura Y, Hiramatsu S, Miyawaki Y, Morishita M, Ohashi K, Watanabe H, Sunahori-Watanabe K, Kawabata T, Sada KE, Makino H, Wada J. Simultaneous Development of IgA Vasculitis and Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Mod Rheumatol Case Rep* (in press)
- 17) Kawakami T, Kikuchi A, Miyabe C, Ikeda T, Takeuchi S, Tamura Y, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A. Relationship between lysosomal-associated membrane protein-2 and anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibody in pathogenesis of cutaneous vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* (in press)
- 18) Ikeda T, Kawakami T, Arimura Y, Ishiguro N, Ishizu A, Ito F, Ito-Ihara T, Okiyama N, Ono S, Suzuki K, Sugawara K, Seishima M, Koderia M, Tanaka M, Hasegawa M, Furukawa F, Yamaguchi Y, Yoshizaki A, Revised committee for guidelines for the management of vasculitis and vascular disorders of the Japanese Dermatological Association. Survey of Japanese dermatological vasculitis specialists on cases of cutaneous arteritis (cutaneous polyarteritis nodosa). *J Dermatol* (in press)
- 19) Kobayashi M, Matsumoto Y, Ohya M, Harada K, Kanno H. Histological and immunohistochemical evaluation of infiltrating inflammatory cells in Kawasaki disease arteritis lesions. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2020 (in press)

## 2. 学会発表

- 1) Hattanda F, Nakazawa D, Watanabe-Kusunoki K, Kusunoki Y, Shida H, Masuda S, Nishio S,

- Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. Anti-neutrophil extracellular trap antibody in patients with microscopic polyangiitis. The 19<sup>th</sup> Vasculitis and ANCA Workshop, Philadelphia, USA.
- 2) Uozumi R, Masuda S, Nishibata Y, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A. High dose immunoglobulins can inhibit neutrophil extracellular trap formation, eventually prevent the development of MPO-ANCA-associated vasculitis. The 19<sup>th</sup> Vasculitis and ANCA Workshop, Philadelphia, USA.
  - 3) Takahashi K, Sato W, Yokouchi Y, Enomoto Y, Oharaseki T. Immunohistochemical observation of aortitis in Kawasaki disease. The 19<sup>th</sup> Vasculitis and ANCA Workshop, Philadelphia, USA.
  - 4) Kusunoki K, Nakazawa D, Kusunoki Y, Hattanda F, Nishio S, Masuda S, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. Recombinant thrombomodulin ameliorates vasculitis via the inhibition of neutrophil extracellular traps. The 56<sup>th</sup> ERA-EDTA Congress, Budapest, Hungary.
  - 5) Kawakami T. Vasculitis and vasculopathy. Diagnostic algorithm for small vessel vasculitis with relation to the new D-CHCC. The 24th World Congress of Dermatology. Milan, Italy, 2019.
  - 6) 石津明洋. 血管炎病理診断のポイント. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 京都, 2019.
  - 7) 益田紗季子, 西端友香, 中沢大悟, 外丸詩野, 川上民裕, 渥美達也, 石津明洋. ANCA 関連血管炎の壊死性病変部における好中球細胞外トラップの存在と病的意義. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 京都, 2019.
  - 8) 伊藤知子, 渡辺晴樹, 浅野洋介, 林 啓悟, 浅野澄恵, 山村裕理子, 大橋敬司, 森下美智子, 檜崎真理子, 松本佳則, 川畑智子, 佐田憲映, 菅野祐幸, 石津明洋, 和田 淳. 末梢神経障害を合併した初期巨細胞性動脈炎の一例. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 京都, 2019.
  - 9) 西端友香, 東 里緒, 益田紗季子, 中沢大悟, 田中 敏, 外丸詩野, 石津明洋. 抗 GBM 抗体が認識するエピトープの表出に関する検討. 第 108 回日本病理学会総会, 東京, 2019.
  - 10) 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 108 回日本病理学会総会, 東京, 2019.
  - 11) 宮崎龍彦, 小林一博, 久松憲治, 酒々井夏子, 松本宗和, 武曾惠理, 小川弥生, 中沢大悟, 石津明洋. OMAAV の上気道生検組織の組織学的パラメーターの萌芽的解析. 第 108 回日本病理学会総会, 東京, 2019.
  - 12) 櫻木 実, 遠藤知美, 林 綾乃, 森田 元, 平井大輔, 垣田浩子, 鈴木洋行, 武曾惠理, 塚本達雄. 顕微鏡的多発血管炎高齢患者の寛解導入におけるシクロホスファミド併用の有効性と安全性の検討. 第 62 回日本腎臓学会学術総会, 名古屋, 2019.
  - 13) 遠藤知美, 垣田浩子, 遠藤修一郎, 堤野みち, 針谷正祥, 塚本達雄, 武曾惠理. ANCA 関連血管炎における腎組織病変とサイトカインプロファイルの相関研究—RemIT-JAV-RPGN 二次研究. 第 62 回日本腎臓学会学術総会, 名古屋, 2019.
  - 14) 浅野善英, 川上民裕, 小寺雅也, 石井貴之, 浅井 純, 岩田洋平, 小川陽一, 岸部麻里, 内山明彦, 吉崎 歩, 山口由衣, 壽 順久, 藤本徳毅, 小池雄太, 岡村 賢, 宮城拓也. 膠原病・血管炎に伴う皮膚潰瘍の病態と治療. 第 118 回日本皮膚科学会総会, 名古屋, 2019.
  - 15) 川上民裕. 血管炎診断のコツと治療の最新情報. 第 49 回日本皮膚免疫アレルギー学会総会・学術大会, 横浜, 2019.
  - 16) 山本俊幸, 新井 達, 川上民裕, 長谷川稔, 藤本徳毅, 山口由衣. 膠原病・血管炎 最近のトピックス. 免疫アレルギー最近の進歩・annual

- review と専門部会報告. 第 49 回日本皮膚免疫アレルギー学会総会・学術大会, 横浜, 2019.
- 17) 川上民裕, 池田高治, 宮部千恵. 早期症状として皮膚血管炎を呈したベーチェット病の一例. 第 3 回日本ベーチェット病学会, 横浜, 2019.
- 18) 症例検討 (血管炎病理診断コンサルテーション症例から) 肥厚性硬膜炎の 2 例. 第 24 回日本血管病理研究会, 松本, 2019.
- 19) 宮崎龍彦, 小林一博, 久松憲治, 酒々井夏子, 松本宗和, 武曾惠理, 小川弥生, 中沢大悟, 石津明洋, 原淵保明, 岸部 幹. OMAAV の上気道生検組織の組織学的パラメーターの解析. 第 24 回日本血管病理研究会, 松本, 2019.
- 20) 西端友香, 野々川菜佑, 益田紗季子, 中沢大悟, 田中 敏, 外丸詩野, 石津明洋. 抗 GBM 抗体が認識するエピトープの表出に関する検討. 第 24 回日本血管病理研究会, 松本, 2019.
- 21) 浅川奈々絵, 佐藤若菜, 横内 幸, 大原関利章, 藤岡泰生, 土屋恵司, 熊坂利夫, 高橋 啓. 経年的拡大を示す川崎病性冠動脈瘤に対し, 出産後に冠動脈瘤切除術と冠動脈バイパス術を施行した 1 例. 第 24 回日本血管病理研究会, 松本, 2019.
- 22) 増田弘毅, 佐藤若菜, 横内 幸, 大原関利章, 高橋 啓, 伊藤行信, 吉田 誠, 後藤明輝. 川崎病冠動脈瘤病変に生じた内腔からの血管新生 (Arterial angiogenesis) 第 24 回日本血管病理研究会, 松本, 2019.
- 23) 宮部千恵, Andrew D. Luster, 川上民裕. 心臓マクロファージが CAWS の刺激により Dectin-2 受容体を介して CCL2 産生することか CAWS 誘導血管炎の発端となる. 第 24 回日本血管病理研究会, 松本, 2019.
- 24) 石津明洋, 外丸詩野, 田中 敏, 牧田啓史, 高橋 桂, 崎山信哉, 中村順一, 中谷資隆, 林下晶子, 渡部 拓, 大平 洋, 辻野一三. 末梢型肺動脈狭窄症を合併したもやもや病の一例. 第 24 回日本血管病理研究会, 松本, 2019.
- 25) 白濱つづり, 本田成美, 河野裕夫, 崔 丹, 戸谷昌樹, 鶴田良介, 池田栄二. 肺腺癌術後に急速な経過で肺静脈閉塞症を発症した一例. 第 24 回日本血管病理研究会, 松本, 2019.
- 26) 佐藤 碧, 上原 剛, 生山裕一, 木本昌伸, 菅野祐幸. 顕微鏡的多発血管炎の精査加療中に突然冠動脈破裂を来した一例. 第 24 回日本血管病理研究会, 松本, 2019.
- 27) 伊藤吹夕, 津久井大輔, 大原関利章, 木村佳貴, 柳田たみ子, 岸フク子, 山河芳夫, 亀岡洋祐, 鈴木章一, 三浦典子, 大野尚仁, 高橋 啓, 河野 肇, 鈴木和男. カンジダ菌体抽出物 (CAWS) 誘導血管炎モデルマウスへの抗 VAP2 抗体投与の有効性. 第 25 回 MPO 研究会, 東京, 2019.
- 28) 野々川菜佑, 鈴木玖風, 林 秀幸, 西端友香, 益田紗季子, 中沢大悟, 田中 敏, 外丸詩野, 石津明洋. MPO-ANCA 関連血管炎のモデル作製には native MPO が必要である. 第 25 回 MPO 研究会, 東京, 2019.
- 29) 宮部千恵, Andrew D. Luster, 川上民裕. Dectin-2 受容体を介する川崎病類似血管炎の発症機序. 第 25 回 MPO 研究会, 東京, 2019.
- 30) 川上民裕, 菊池彩翔, 宮部千恵, 池田高治, 高橋一夫, 西端友香, 益田紗季子, 竹内そら, 中沢大悟, 外丸詩野, 石津明洋. 抗 LAMP2 抗体と抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体の皮膚血管炎における関連と役割. 第 25 回 MPO 研究会, 東京, 2019.
- 31) 武曾惠理, 宇野賀津子, 猪原登志子, 遠藤知美, 安田あう子, 八木克己, 鈴木和男. 急速進行性糸球体腎炎を随伴する MPO-ANCA 関連血管炎の易感染性の検討. 第 25 回 MPO 研究会, 東京, 2019.

#### 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
VC021	53	女	甲状腺の急速な腫大 ⇒生検にて、炎症（一部に血管炎？） 右滲出性中耳炎 ⇒生検にて、肉芽腫性炎症 その他に、肺尖部浸潤影、ブドウ膜炎 ANCA 陰性だが、GPA として良いか？	Indefinite for vasculitis	Indefinite for vasculitis s/o IgG4-related disease
VC022	46	女	臨床診断：SLE MPO-ANCA 42.5 U/ml 小腸・虫垂穿孔あり切除⇒血管炎を認めたが ループス血管炎か ANCA 関連血管炎か？	Lupus vasculitis, likely	Lupus vasculitis, likely
VC023	71	女	両足関節腫脹と両下腿有痛性結節 自己抗体陰性 下腿生検⇒小型血管炎？ 腹部 MRA で総腸骨動脈分岐部直上に増強効果 PAN？	Leukocytoclastic vasculitis, likely	Leukocytoclastic vasculitis, likely PAN cannot be ruled out
VC024	81	女	臨床診断：肥厚性硬膜炎 MPO-ANCA 54.1 U/ml, PR3-ANCA 2.5 U/ml IgG4 269 mg/dl 硬膜生検⇒ANCA 関連血管炎/IgG4 関連疾患？	Indefinite for vasculitis	Indefinite for vasculitis DD for GPA is needed
VC025	57	女	右乳房腫瘤（乳管内腫瘍疑い） リウマトイド因子陽性，CRP 軽度上昇 針生検にて、肉芽腫性炎あり GPA？	Indefinite for GPA	Indefinite for GPA
VC026	77	男	左ほぼ失明，眼瞼下垂，眼球運動障害 左顔面感覚鈍麻，右聴力低下，嗄声 体重減少（7kg/6 か月） MRI：肥厚性硬膜炎 CRP 高値，MPO-ANCA 陽性 IgG 2390 mg/dl, IgG4 263 mg/dl ANCA 関連血管炎/IgG4 関連疾患？	Overlap syndrome of ANCA-associated and IgG4-related pachymeningitis s/o	ANCA-associated hypertrophic pachymeningitis
VC027	49	女	複視，ふらつきに始まる ADL の進行性低下 頭部 MRI：炎症性変化 脳生検⇒中枢神経系血管炎？	Chronic inflammation with necrosis and hemorrhage	Indefinite for vasculitis
VC028	55	女	進行する腰痛，右下肢感覚障害，筋力低下，右手 のだるさと巧緻障害 CT, MRI：左前頭～頭頂および右小脳に腫瘍性病 変 脳生検⇒中枢神経系血管炎？	c/w Primary central nerves system vasculitis	c/w Primary central nerves system vasculitis
VC029	55	女	気管支喘息のある関節リウマチの症例 両下肢のしびれと歩行困難を自覚 発熱，好酸球増加 両下肢の異常知覚と触覚低下，紫斑 ANCA 陰性 皮膚・筋・骨髄生検⇒EGPA？	Small vessel vasculitis with leukocytoclastosis c/w EGPA	Small vessel vasculitis with leukocytoclastosis c/w EGPA
VC030	5	男	微熱・腹痛・嘔吐 CT：小腸炎 紫斑は乏しいが臨床的に IgAN と診断 ステロイド治療に反応あるも、再燃を繰り返す 胃・十二指腸生検⇒IgAN	Indefinite for vasculitis	Indefinite for vasculitis

VC031	17	男	乾性咳嗽, 血痰, 心窩部痛, 嘔気, 腹痛, 発熱, 両足背の腫脹と紫斑, 関節痛 好酸球増多, PR3-ANCA 陽性 紫斑部の皮膚生検にて好酸球浸潤を伴う白血球破砕性血管炎を認めた EGPA?	Leukocytoclastic vasculitis	Leukocytoclastic vasculitis with dermal hemorrhage
VC032 VC013 再生検	30	女	両下腿の紫斑, 血疱, 潰瘍 経過中に抗カルジオリピン抗体が2回弱陽性 前回皮膚生検 (VC013) では明らかな血管炎は認めなかった ステロイド治療で改善するも, 再燃 皮膚生検⇒血管炎?	Ulcer edge skin with necrotizing angiitis c/w cutaneous arteritis	Ulcer edge skin with necrotizing angiitis c/w cutaneous arteritis
VC033	62	男	肢帯型筋ジストロフィー疑い 発熱, 食欲低下, 両側肺結節影, 好酸球増多, 肝機能障害, 炎症反応上昇 肝生検⇒EGPA?	Indefinite for vasculitis	Indefinite for vasculitis
VC034	69	男	発熱, 急性肝炎, ANCA 陰性 肝生検で好酸球浸潤を伴う肉芽腫性血管炎 EGPA?	Granulomatous angiitis with eosinophil infiltration c/w EGPA	Granulomatous angiitis with eosinophil infiltration c/w EGPA

表 2. ウェブ版血管炎病理アトラスの画像使用許諾

申請者	目的	諾否
総合大雄会病院脳神経外科 大鷲悦子	脳神経外科カンファレンス	諾
総合大雄会病院脳神経外科 大鷲悦子	尾張西部脳神経疾患連携カンファレンス	諾
順天堂大学人体病理学講座 外崎桃子	院内症例検討会	諾
杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科 軽部美穂	医薬品副作用学—薬剤使用のアップデート 薬剤関連 ANCA 関連血管炎	諾
株式会社 嵯峨野 富田洋輝	医療関係者向けの説明会 (情報提供を目的とし、参加費なし)	諾
順天堂大学膠原病内科学講座 安倍能之	国際アフェレーシス学会シンポジウム	諾

# 【国際協力分科会】

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

血管炎の国際共同研究

研究分担者 藤元昭一 宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座 教授

研究分担者：

藤元 昭一 宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学講座 教授  
猪原 登志子 京都府立医科大学 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  
小林 正樹 東京女子医科大学脳神経内科 助教  
岸部 幹 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師  
佐藤 祐二 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授  
塚本 達雄 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 主任部長  
中島 裕史 千葉大学大学院医学研究院アレルギー・臨床免疫学 教授  
濱野 慶朋 東京都健康長寿医療センター腎臓内科 腎臓内科部長  
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  
柴田 茂 帝京大学医学部内科学講座 腎臓研究室 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。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られている。

- ① DCVAS（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）
- ② 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
- ③ 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）
- ④ 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。

## 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) 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、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。

3) VPPRN (Vasculitis Patient-Powered Research Network) : VPPRN は Vasculitis Clinical Research Consortium と the Vasculitis Foundation の支援の下に運営されている血管炎

を対象とした患者自発報告型のレジストリである。その一つのプロジェクトとして妊娠レジストリの V-PREG への参加を検討する。

4) PLV (Pulmonary Limited Vasculitis) : 2018 年に 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。その後の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。

(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 (25 カ所) 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

・32カ国、136施設からの参加があり、6,991症例の登録された。  
(2011年1月～2017年12月)

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>	<b>(4,994 cases) (1,997 comparators)</b>
<b>日本</b>	<b>19施設</b> (25カ所)	<b>196</b>	<b>2.8%</b>

## DCVASによる各血管炎の分類案

### ■ Three phases for analysis



- 2017-2018: AAV (MPA, GPA, EGPA) 分類基準案
  - 2018: LLV (TAK, GCA) 分類基準案
- が段階的に発表されている。

2) PAN 国際疫学研究：2019年6月時点でトルコから100例、イギリスから47例、スロベニアから14例、メキシコから29例、日本から39例の合計229例のデータを収集。男:女=130:99、発症年齢の中央値は38歳。4例はHBV関連、7例はADA2欠損、14例はFMF関連で、20.5%が皮膚型PANであった。治療については、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、23例が死亡、うち6例が原病死であった。下記のように、クラスター解析では4つのサブグループが同定された(①アンギオ所見あり、②神経炎あり、③遺伝子異常あり、④皮膚型)。

	Cluster I (アンギオ所見あり+)	Cluster II (神経炎あり、アンギオ所見なし)	Cluster III (遺伝子異常あり)	Cluster IV (皮膚型)
Monogenic disease relationship	no	no	yes	no
Pediatric onset	no	no	yes	no
Constitutional symptoms	yes/no	yes/no	yes	yes
Any of Cutaneous features	no	yes/no	yes	yes
Musculoskeletal symptoms	no	yes/no	yes	yes
Abdominal involvement	yes	no	yes	no
Renal involvement	yes/no	yes/no	yes	no
CNS involvement	yes/no	no	yes	no
Neuropathy	no	yes	no	yes/no
Positive angiographic findings	yes	no	yes	no
Ethnicity				
Disease onset age				
Relapses	no	yes	yes	yes

3) V-PREG：現時点では76人が参加している。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。

## 血管炎妊娠レジストリ V-PREGの日本語化



### V-PPRN ( Vasculitis Patient-Powered Research Network)

目的 患者が主体となった報告による血管炎研究の促進のための組織  
 研究団体 Vasculitis Clinical Research Consortium と the Vasculitis Foundation  
 PI George Casey, MBA, Vice President, Vasculitis Foundation  
 Peter A. Merkel, MD, MPH, Univ. of Pennsylvania School of Medicine  
 方法 websiteでの患者自身の報告による参加型研究

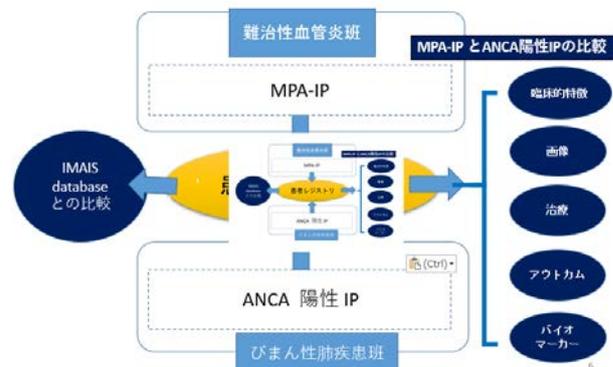
### V-PREG study ( Vasculitis Pregnancy Registry)

目的 V-PPRNプラットフォームにおける、血管炎の妊娠レジストリ  
 PI Megan Clowse, MD, MPH, Duke University  
 対象 妊娠中の血管炎患者



4) PLV：2019年8月、メキシコでの会議に(Dr. Flores-Suarez 主催) 当分科会メンバーらが米国チーム(Dr. Specks)とともに招請され、同年10月にはVCRCの主催によりアトランタで開催された Vasculitis Clinical Research Investigators Meeting において、PLV working group と IMAIS 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考えられている。

MPA-IP と PLV を対象に、厚労省びまん性肺疾患調査研究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。



また、厚労省びまん性肺疾患調査研究班が主体となって行われたAAVの科々連携およびMPO-ANCA陽性間質性肺炎に関するアンケート調査を、本分科会も協力して行った。

\* その他 ; Vasculitis Clinical Research Investigators Meeting (Nov. 9, 2019, at Atlanta, GA, USA) に国際協力分科会のメンバーが参加し、上記の国際共同研究や今後の新たな研究課題などに関し、発表・討論、意見交換が行われた。

#### D. 考察

血管炎の分類、診断に関しては、世界統一された基準を作成する目的で、DCVAS 国際共同研究が始まった。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、わが国からも多くの症例登録がなされ、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。

PAN に関しては、国際疫学研究により新たな知見が得られ、現在、論文化が進められている。今後、さらに国際疫学研究が進むことが期待される。

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。

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。

その他、本分科会が中心となって今までに参画してきた国際共同臨床試験の論文化がなされ、一流雑誌にも発表されてきており、診療の根拠となるエビデンスの構築に貢献していると考えられる。

#### E. 結論

種々の国際共同研究の継続とともに、新たな国際共同研究への参画や立ち上げも進められている。今後も、欧米で開催される会議等への参加により (Vasculitis investigators 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

• Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Puechal X, Fujimoto S, Hawley CM, Khalidi N, Floßmann O, Wald R, Girard LP, Levin A, Gregorini G, Harper L, Clark WF, Pagnoux C, Specks U, Smyth L, Vladimir Tesar V, Ito-Ihara T, de Zoysa JR, Szczeklik W, Flores-Suarez LF, Carette S, Guillevin L, Pusey CD, Casian AL, Brezina B, Mazzetti A, McAlear CA, Broadhurst E, Reidlinger D, Mehta S, Ives N, Jayne DRW, for the PEXIVAS Investigators: Plasma exchange and glucocorticoids for severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 382:622-631, 2020.

• Watanabe H, Sada KE, Matsumoto Y, Harigai M, Amano K, Fujimoto S, Dobashi H, Yuzawa Y, Yamagata K, Muso E, Arimura Y, Makino H: Rationale of concomitant cyclophosphamide for remission-induction in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A propensity score-matched analysis of two nationwide

prospective cohort studies. *Mod Rheumatol*. 2020 Jan 6:1-9. [Epub ahead of print] doi: 10.1080/14397595.2019.1707997.

• 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.

• Abe Y, Fujibayashi K, Nishizaki Y, Yanagisawa N, Nojiri S, Nakano S, Tada K, Yamaji K, Tamura N: Conventional-dose versus half-dose sulfamethoxazole-trimethoprim for the prophylaxis of pneumocystis pneumonia in patients with systemic rheumatic disease: A non-blind, randomized controlled trial. *Acta Med Okayama* 73:85-89, 2019.

• Abe Y, Yamaji K, Endo Y, Kusaoi M, Nakano S, Yang KS, Tada K, Tsuda H, Tamura N: Plasma exchange therapy to reduce mortality in Japanese patients with diffuse alveolar hemorrhage and microscopic polyangiitis. *Ther Apher Dial* 24: 208-214, 2019.

• Yokoyama N, Kawasaki A, Matsushita T, Furukawa H, Kondo Y, Hirano F, Sada K, Matsumoto I, Kusaoi M, Amano H, Nagaoka S, Setoguchi K, Nagai T, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Matsui T, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Ohno S, Katayama M, Migita K, Kono H, Hasegawa M, Kobayashi S, Yamada H, Nagasaka K, Sugihara T, Yamagata K

Ozaki S, Tamura N, Takasaki Y, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Sato S, Sumida T, Tohma S, Takehara K, Tsuchiya N: Association of NCF1 polymorphism with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis but not with ANCA-associated vasculitis in a Japanese population. *Sci Rep* 9:16366, 2019.

• 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.

• 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* 29:119-129, 2019.

• Namba N, Kawasaki A, Sada K, 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, On behalf of Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS). *Mod Rheumatol* 2019 [Epub ahead of print] doi:10.1136/annrheumdis-2018-214263.

• 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 213:104-114, 2019.

・Homma S, Usui Y, Suzuki A, Ito T, Sakamoto S, Kurosaki A, Kurihara Y, Sada k, Hrigai M: Difference in chest HRCT findings in relation to ANCA subtypes in ANCA-associated vasculitis. Rheumatol 58:ii37, 2019.

・藤元昭一:C免疫系、6.顕微鏡的多発血管炎 [指定難病43]. 指定難病ペディア2019 (水澤英洋、五十嵐隆、北川泰久、高橋和久、弓倉整、編)、日本医師会(東京) 日本医師会雑誌 第148巻・特別号 S158-160, 2019年.

・本間栄:特発性間質性肺炎. 指定難病ペディア2019 (水澤英洋、五十嵐隆、北川泰久、高橋和久、弓倉整、編)、日本医師会(東京) 日本医師会雑誌 第148巻・特別号 S194-196, 2019年.

・安倍能之、田村直人:血管炎症候群のupdate 結節性多発動脈炎 ADA deficiencyに関する最新の知見を含めて. リウマチ科 61:530-536, 2019.

・田村直人:全身性疾患と腎update (第1章)膠原病、血管炎、自己免疫疾患 多発血管炎性肉芽腫症・リウマチ専門医の視点より. 腎と透析 86:80-83, 2019.

・猪原登志子:抗好中球細胞質抗体の測定に関する国際コンセンサス. リウマチ科 62:273-281, 2019.

## 2. 学会発表

・藤元昭一:血管炎の国際研究。「血管炎の関する最近の話題」(シンポジウム)第62回日本腎臓学会学術総会 2019.6 (名古屋市)

・藤元昭一:急速進行性糸球体腎炎症候群と ANCA (抗好中球細胞質抗体) 関連血管炎 (教育講演) 第65回九州支部生涯教育講演会、佐賀 (2019)

## H. 知的財産権の出願・登録

なし

## 【横断協力分科会】

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

診療ガイドラインの評価・検討と普及に関する検討

研究分担者 高崎芳成 順天堂大学大学院医学研究科膠原病・リウマチ内科 特任教授

研究分担者：

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  
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  
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

研究協力者：

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

研究要旨

横断協力分科会は、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 の普及を目指す事を目的とする。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、本分科会では膠原病、腎臓、呼吸器内科専門医を対象に、本研究班で新たに策定した「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017」の有用度を明らかにするアンケート調査を実施し、それを関連分科会に報告した。また、学会内のシンポジウムにて、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、本年度も日本リウマチ学会、日本腎臓学会および日本皮膚科学会において、合同シンポジウムを開催した。さらに、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「みんなで学ぼう、血管炎の最新治療」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に、各分科会の活動状況を一般市民にも理解して頂くべく、平易に紹介するコーナーを設けた。

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より解析し、現時点における有用度を解析する。

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

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

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

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

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

3. GL の普及を目指す目的で、各関連学会に本研究班より年次総会内における特別講演もしくはシンポジウムの企画を提唱する。

4. 本研究班のホームページの内容を充実させ、本研究班の活動状況を一般市民にも啓蒙する。

## (倫理面への配慮)

本研究においては倫理面への配慮上、特に問題となる点はない。今回のアンケートにおいても無記名であり、患者情報も含まないため、倫理面での問題は存在しない。

## C. 研究結果

1. 「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017」のアンケート調査

本年度は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)」の調査を計画、その立案を検討した。

2. 市民公開講座の開催

「みんなで学ぼう、血管炎の最新治療」の表題で 2020 年 2 月 9 日(日)に仙台市中小企業活性化センターにて市民公開講座を開催した。針谷正祥班長および高崎芳成横断分科会長の座長のもとで第一部は「血管炎の治療と診断の最新情報」の表題にて 1) 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の最新治療 東京女子医科大学 石井智徳、2) 結節性動脈炎の最新治療 香川大学 土橋浩章、3) ANCA 関連血管炎の最新治療 岩手県立中央病院 中屋来

哉、4)小児の血管炎の最新治療 東京女子医科大学 宮前多佳子の各演題と講師による講演が行われた。その後第二部 「貴方の質問にお答えします」と題するセッションを設定し、数多くの患者ならびに家族の方々の質問を受け、それに対して各担当講師が分かりやすく説明を加えた。

### 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 63 会日本リウマチ学会総会・学術集会

2019年4月15-17日、京都国際会議場にて、第63会日本リウマチ学会総会・学術集会(会長:東京女子医大 山中 寿)が開催された。シンポジウム 「リウマチ学領域の難病研究の最新情報」のセッションにて1)厚労省研究班自己炎症性疾患での取り組み 京都大学医学部附属病院 西小森 隆太、2)ベーチェット病の遺伝子解析研究 横浜市立大学眼科 竹内 正樹、3)難治性血管炎に関する調査研究の最新情報 東京女子医科大学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 針谷 正祥、4)自己免疫疾患に関する調査研究班の取り組み 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座 森 雅亮、5)強皮症調査研究班の研究活動について 熊本大学大学院皮膚病態治療再建学分野 尹浩信、6)IgG4 関連疾患研究班の現状 関西医科大学 内科学第三講座 岡崎 和一等の各演題と講師の講演が行われた。なお今回は本研究班のみならず、他の自己免疫疾患関連の研究班との合同シンポジウムの形で執り行われた。

#### 2)第 118 回日本皮膚科学会総会

2019年6月6-9日、名古屋国際会議場にて第118回日本皮膚科学会総会(会長 名古屋大学皮膚科 秋山真志)が開催され、教育講演22 内科医・小児科医・病理医を招いた血管炎シンポジウム(2)の合同シンポジウムが執り行われた。座長は川上民裕、高崎芳成の両班員とし、1)リウマチ・膠原病内科からみた皮膚血管炎 和歌山県立

医科大学附属病院リウマチ・膠原病科 藤井 隆夫、2)腎臓内科医からみた皮膚血管炎 杏林大学 第一内科学腎臓・リウマチ膠原病内科 要 伸也、3)小児科医が接する皮膚血管炎—小児血管炎症候群を中心に 東京女子医科大学病院膠原病リウマチ痛風センター小児リウマチ科 宮前多佳子、4)皮膚科医からみた皮膚血管炎と全身性血管炎 岐阜大学皮膚科 清島真理子等の演題と各講師の講演が行われた。

#### 6)第 62 回日本腎臓病学会学術総会

2019年6月21日~23日、名古屋国際会議場にて名古屋第62回日本腎臓学会学術総会(会長 藤田保健衛生大学 湯澤由起夫)が開催され、シンポジウム8 血管炎に関する最新の話が執り行われた。杉山 斉、駒形嘉紀の両班員の座長により、1)ANCA 関連血管炎診療ガイドライン2017の概要 青梅市立総合病院リウマチ膠原病科 長坂 憲治、2)各診療科からみた ANCA 関連血管炎診療ガイドラインとエビデンス・プラクティスギャップ 和歌山県立医科大学附属病院リウマチ・膠原病科 藤井 隆夫、3)血管炎の国際共同研究 宮崎大学血液・血管先端医療学講座 藤元 昭一、4)ANCA 関連腎炎のマネージメント 杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科 要 伸也、5)RemIT-JAV/RemIT-JAV-RPGN 関連研究から得られた知見 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 佐田 憲映、6)急速進行性糸球体腎炎 RPGN ガイドラインと今後の課題 筑波大学腎臓内科 臼井 丈一等の各演題と講師の講演が行われた。

### 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。加えて、各分科会長による、各分科会の活動状況を一般市民にもご理解頂くべく平易に紹介するコーナーを設け、本研究班の啓蒙を目指した。

#### D. 考察

これまでのGLに対するアンケート調査や本年度も執り行われた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治療に対する相違点が明確にされてきた。しかし、度重ねて実施してきた合同シンポジウムにより、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示され、より適切で効果的な治療の実践が領域を超えて広が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り、このような啓蒙活動の実践は患者と医療従事者の相互理解を深め、より充実した診療に結びつく事が示唆された。

#### 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

令和元年度 小児血管炎研究活動報告

研究分担者	高橋 啓	東邦大学医療センター大橋病院病理診断科・教授
研究協力者	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・講師
	中野直子	愛媛県立中央病院小児科・医監部長
	伊藤秀一	横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学・教授
	神田祥一郎	東京大学小児科・特任講師
	三浦健一郎	東京女子医科大学腎臓小児科・講師
	服部元史	東京女子医科大学腎臓小児科・教授
	小林 徹	国立成育医療研究センター臨床研究開発センター・室長
	鮎沢 衛	日本大学医学部小児科・准教授
	鈴木啓之	和歌山県立医科大学小児科・教授

研究要旨

小児領域における難治性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、川崎病、ANCA 関連血管炎）研究を大型、中・小型血管炎臨床分科会の中で進めるとともに、小児血管炎の研究成果、情報、広報、啓発活動などを横断的に行った。各種血管炎疾患の診療ガイドラインや診断の手引き作成に小児血管炎の見地から参加し貢献し得た。一方、様々な学会、研究会において小児血管炎疾患についてのシンポジウムや講演を行い、小児血管炎の特性などについて周知する機会を得た。今後も各臨床分科会の中で研究活動を行うとともに、小児血管炎研究体制内での情報共有、そして小児血管炎の啓発に努める。

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

炎の特性を明らかにすること、小児血管炎への理解の普及・啓発をはかること、診断・診療ガイドラインに反映させることを目的とする。

B. 方法

1. 小児における高安動脈炎、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. 各種小児血管炎研究の情報交換を行う。
3. 学会・研究会において小児血管炎の啓蒙・広報活動を行う。

#### 【高安動脈炎】

1. 高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査を進める。
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を行う。
3. 小児高安動脈炎患者・保護者に向けた疾患・治療説明資料を作成する。

#### 【結節性多発動脈炎】

PAN WG に参加し、診療ガイドラインの作成に協力する。

#### 【川崎病】

1. 本班、日本川崎病学会、日本川崎病研究センターによる「川崎病診断の手引き」改訂作業を完了させ公表する。
2. 川崎病市民公開講座を後援する。

#### 【ANCA 関連血管炎】

1. 小児血管炎、MPA/GPA WG、EGPA WG 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った。

#### C. 研究結果：

##### 【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」大型血管炎コホート研究対象施設を中心に倫理委員会承認と対象症例の蓄積を行っている。(2019.11 現在、倫理委員会承認：13 施設、登録：14 施設)

2. 大型血管炎全国疫学調査データによる小児期発症高安動脈炎症例の解析研究を計画し、疫学調査の2次調査を実施している。

3. 「小児発症高安動脈炎の子どもと親のためのガイド」を小児リウマチ学会所属の研究協力者が執筆完了し、現在出版準備中である。

#### 4. 広報活動：

第 118 回日本皮膚科学会総会教育講演 22 「リウマチ内科医・腎臓内科医・小児科医を招いた血管炎シンポジウム第 2 弾(2019.6 名古屋)

第 29 回日本小児リウマチ学会総会「アフタヌーンセミナー1 血管炎症候群の成因と治療の実際」(2019.10 東京)。

#### 【結節性多発動脈炎】

1. PAN WG:『診療ガイドライン』の完成にむけた作業を継続している。特に、皮膚動脈炎、小児の PAN とその治療について概説を加えた。小児の PAN 症例は稀であり RCT が存在しないためコメントにとどめることとした。
2. 小児 PAN 診断例の中から DADA2 症例の臨床的特徴について検討した。

#### 【川崎病】

1. 診断の手引き改訂作業が終了し、2019.6『川崎病診断の手引き改訂第 6 版』が公表された。日本川崎病学会 HP に掲載すると共に、小児科学会誌(Pediatrics International)に投稿中である。
2. 第 39 回日本川崎病学会「アフタヌーンセミナー 川崎病診断の手引き 改訂第 6 版の変更点について」(2019.10 東京)。
3. 川崎病市民公開講座『川崎病診療の進歩—心臓障害を残さない管理と残した後の管理』(川崎病の子供をもつ親の会主催、本班後援)(2019.10 東京)。
4. 本班と関係 7 学会による成人期『川崎病性冠

動脈瘤』の新規指定難病申請を準備中である。

5. 本班研究協力者が参加した日本循環器学会「川崎病心血管後遺症ガイドライン」改訂作業、外部評価が完了した。

6. 第 25 回川崎病全国調査成績が公表され、新規患者の増加などの実態が明らかになった。

#### 【ANCA 関連血管炎】

1. EGPA WG: 『治療ガイドライン』の完成を目指し作業を継続した。CQ 設定、エビデンスプロファイル、EtD テーブルの作成が完了し、推奨文、開設の記載を行った。

#### D. 考察:

小児血管炎の研究は各疾患が属する大型、中・小型血管炎臨床分科会の中で順調に進行している。さらに、横断協力分科会の協力を得て小児血管炎についての啓発活動も行われている。

#### E. 結論:

今後も臨床分科会の内で研究を継続すると共に、小児血管炎研究体制研究者間で情報を共有し、小児血管炎の特徴を明らかにするとともに、その周知に努める。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Miyamae T, Tani Y, Kishi T, Yamanaka H, Singh G. Updated version of Japanese Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). *Mod Rheumatol*. 2019 Sep 19:1-5.
2. Miyamae T, Tani Y, Kishi T, Yamanaka H, Singh G. Updated version of Japanese Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). *Mod Rheumatol*. 2019 Sep 19:1-5.
3. 宮前多佳子.【小児リウマチ性疾患の Transition-

小児リウマチ医が内科/整形リウマチ医に繋がりたいこと】小児リウマチ性疾患の移行支援の現状と課題は何か? 分子リウマチ治療.12(3). 138-142, 2019.

4. 宮前多佳子 【小児リウマチ性疾患の診療～これまでのエビデンスに基づく最近の知見～】高安動脈炎. *Pharma Medica*, 37: 37-43, 2019.

5. 宮前多佳子 成人に達した小児期発症リウマチ性疾患症例に対するクリニックでの対応. *小児科*. 60: 275-282, 2019.

6. Nagasawa T, Miura K, Kaneko N, Yabuuchi T, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Hisano M, Hattori M. Long-term outcome of renal transplantation in childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Pediatr Transplant* 2020;24:e13656.

7. Miura K, Sato Y, Yabuuchi T, Kaneko N, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Nawashiro Y, Hisano M, Imamura H, Miyai T, Sakamoto S, Kasahara M, Fuchinoue S, Okumi M, Ishida H, Tanabe K, Hattori M: Individualized concept for the treatment of autosomal recessive polycystic kidney disease with end-stage renal disease. *Pediatr Transplant* e13690 doi.org/10.1111/petr.13690, 2020

8. Kanda S, Ohmuraya M, Akagawa H, Horita S, Yoshida Y, Kaneko N, Sugawara N, Ishiduka K, Miura K, Harita Y, Yamamoto T, Oka A, Araki K, Furukawa T, Hattori M: Deletion in the cobalamin synthetase W Domain-Containing Protein 1 Gene Is associated with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *J AM SOC NEPHROL* 31: 139-147, 2020

9. Ban H, Miura K, Ishizuka K, Kaneko N, Taniguchi Y, Nagasawa T, Shirai Y, Yabuuchi T, Takagi Y, Goto A, Hattori M: Clinical characteristics of *Campylobacter* enteritis after pediatric renal transplantation: A retrospective analysis from single center. *Transpl Infect Dis* 21: e13040, 2019

10. Miura K, Harita Y, Takahashi N, Tsurumi H, Yasudo H, Isojima T, Hirata Y, Inuzuka R, Takizawa K, Toyofuku E, Nishimoto H, Takamizawa M, Ando T, Sugawa M, Yanagisawa A, Inatomi J, Nogimori Y, Kinumaki A, Namai Y, Hattori M, Oka A: Nonosmotic secretion of ADH and salt loss in hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatr Int* doi: 10.1111/ped.14036, 2019

11. Nagano C, Morisada N, Nozu K, Kamei K, Tanaka R, Kanda S, Shiona S, Araki Y, Ohara S, Matsumura C, Kasahara K, Mori Y, Seo A, Miura K, Washiyama M, Sugimoto K, Harada R, Tazoe S, Kourakata H, Enseki M, Aotani D, Yamada T, Sakakibara N, Yamamura T, Minamikawa S, Ishikura K, Ito S, Hattori M, Iijima K: Clinical characteristics of HNF1B-related disorders in a Japanese population. *Clin Exp Nephrol* 23: 1119-1129, 2019
12. 伴英樹、三浦健一郎、石塚喜世伸、飯田貴也、谷口洋平、長澤武、白井陽子、金子直人、藪内智朗、高木陽子、服部元史：小児腎移植後サイトメガロウイルス日和見感染の臨床的特徴と移植腎機能に及ぼす影響。日本小児科学会雑誌 123: 727-733, 2019
13. Hirano D, Ishikawa T, Inaba A, Sato M, Shinozaki T, Iijima K, Ito S. Epidemiology and clinical features of childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a clinicopathological analysis. *Pediatr Nephrol* ;34: 1425-1433.2019
14. 大山里恵, 西村謙一, 中永思蘭, 大原亜沙実, 服部成良, 原 良紀, 伊藤秀一. 顕微鏡的多発血管炎と多関節型若年性特発性関節炎を合併した2小児例. 日本小児腎臓病学会雑誌 32: 43-49,2019
15. 伊藤秀一. 補体を標的にした腎疾患の新規治療薬とその開発. 日本腎臓学会誌 61:499-506(2019.05)
16. Saida K, Fukuda T, Mizuno K, Ogura M, Kamei K, Ito S. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Estimation of Eculizumab in a 2-Year-Old Girl With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Case Report With 4-Year Follow-Up. *Front Pediatr*. 2019 Dec 17;7:519. doi: 10.3389/fped.2019.00519. eCollection 2019
17. 伊藤秀一. 川崎病学 日本川崎病学会刊. 鑑別診断 発熱・発疹性疾患の鑑別 p105-107. 診断と治療社, 2019 書籍
18. Nakashima Y, Sakai Y, Mizuno Y, Furuno K, Hirono K, Takatsuki S, Suzuki H, Onouchi Y, Kobayashi T, Tanabe K, Hamase K, Miyamoto T, Aoyagi R, Arita M, Yamamura K, Tanaka T, Nishio H, Takada H, Ohga S, Hara T.: Lipidomics links oxidized phosphatidylcholines and coronary arteritis in Kawasaki disease. *Cardiovasc Res*. 2019 Nov 29. pii: cvz305. doi: 10.1093/cvr/cvz305. [Epub ahead of print]
19. Kitano N, Takeuchi T, Suenaga T, Kakimoto N, Naka A, Shibuta S, Tachibana S, Takekoshi N, Suzuki T, Tsuchihashi T, Yamano T, Akasaka T, Suzuki H.: Seasonal variation in epidemiology of Kawasaki disease-related coronary artery abnormalities in Japan, 1999-2017. *J Epidemiol*. 2020 Feb 22. doi: 10.2188/jea.JE20190189. [Epub ahead of print]
20. Kitano N, Suzuki H, Takeuchi T. : Patient Age and the Seasonal Pattern of Onset of Kawasaki's Disease. *N Engl J Med*. 2018;24;378(21):2048-2049. doi:10.1056/NEJMc1804312.
21. Kim HJ, Yun SW, Yu JJ, Yoon KL, Lee KY, Kil HR, Kim GB, Han MK, Song MS, Lee H D, Ha KS, Sohn S, Ebata R, Hamada H, Suzuki H, Kamatani Y, Kubo M, Ito K, Onouchi Y, Hong YM, Jang GY, Lee JK. Identification of LEF1 as a Susceptibility Locus for Kawasaki Disease in Patients Younger than 6 Months of Age. *Genomics Inform*. 2018 ;16(2):36-41.
22. Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, Ebata R, Terai M, Fuse S, Okajima Y, Kurotobi S, Hirai K, Soga T, Ishiguchi Y, Okuma Y, Takada N, Yanai M, Sato J, Nakayashiro M, Ayusawa M, Yamamoto E, Nomura Y, Hashimura Y, Ouchi K, Masuda H, Takatsuki S, Hirono K, Ariga T, Higaki T, Otsuki A, Terauchi M, Aoyagi R, Sato T, Fujii Y, Fujiwara T, Hanaoka H, Hata A; KAICA trial Investigators.: Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Mar 16;393(10176):1128-1137.
23. Abe Y, Ayusawa M, Kawamura K, Yonezawa R, Kato M, Komori A, Kohira R, Morioka I: A Combination Therapy for Kawasaki Disease With Severe Complications: A Case Report. *Open Med (Wars)*. 2019 Dec 26; 15: 8-13. doi:10.1515/med-2020-0002. eCollection 2018.
24. 榎本泰典, 横内 幸, 大原関利章, 佐藤若菜, 井上有希, 亀田秀人, 桐林孝治, 高橋 啓 : 胸腔鏡下肺生検にて早期診断された MPO-ANCA

陽性多発血管炎性肉芽腫症の 1 例. 診断病理 2019 63: 94 -102

25. Yokouchi Y, Oharaseki T, Enomoto Y, Sato W, Imanaka YK, Takahashi K : Expression of tenascin C in cardiovascular lesions of Kawasaki disease. *Cardiovasc Pathol.* 2019, 38: 25-30
26. Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, et al.; JCS Joint Working Group. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome- Digest Version. *Circ J* 84(2): 299-359, 2020.
27. Takeuchi M, Kobayashi T, Biss T, Kamali F, Vear SI, Ho RH, Bajolle F, Lorient MA, Shaw K, Carleton BC, Hamberg AK, Wadelius M, Hirono K, Taguchi M, Wakamiya T, Yanagimachi M, Hirai K, Itoh K, Brandão LR, Ito S. CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 polymorphisms and pediatric warfarin maintenance dose: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 2019 Nov 1. doi: 10.1038/s41397-019-0117-x.
28. Yamaji N, da Silva Lopes K, Shoda T, Ishitsuka K, Kobayashi T, Ota E, Mori R. TNF- $\alpha$  blockers for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Aug 16;8: CD012448. doi: 10.1002/14651858. CD012448. pub2.
29. Mitani Y, Tsuda E, Kato H, Higaki T, Fujiwara M, Ogawa S, Satoh F, Nakamura Y, Takahashi K, Ayusawa M, Kobayashi T, Ichida F, Matsushima M, Kamada M, Suda K, Ohashi H, Sawada H, Komatsu T, Waki K, Shinoda M, Tsunoda R, Yokoi H, Hamaoka K. Emergence and Characterization of Acute Coronary Syndrome in Adults After Confirmed or Missed History of Kawasaki Disease in Japan: A Japanese Nationwide Survey. *Front Pediatr.* 2019 Jul 9;7:275. doi: 10.3389/fped.2019.00275. eCollection 2019.
30. Tanoshima R, Hashimoto R, Suzuki T, Ishiguro A, Kobayashi T. Effectiveness of antiplatelet therapy for Kawasaki disease: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2019 Jun;178(6):947-955.
31. Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, Ayusawa M, Fukazawa R, Fukushima N, Fuse S, Hamaoka K, Hirono K, Kato T, Mitani Y, Sato S, MD, Shimoyama S, Shiono J, Suda K, Suzuki H, Maeda J, Waki K, and the Z-score Project 2nd Stage (ZSP2) Study Group, Japanese Society of Kawasaki Disease. Association of severity of coronary artery

aneurysms in 1006 patients with Kawasaki disease and risk of later coronary events. *JAMA Pediatr.* 2018 May 7;172(5):e180030. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0030. Epub 2018 May 7.

#### 学会発表

1. Miyamae T, Akioka S, Igarashi T, et al. Clinical practice guidance for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic disorders in Japan. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2019), Madrid. 2019.6.
2. Miyamae T, Tani Y, Kishi T, Yamanaka H, Gurkirpal S. Harmonizing Japanese version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) with CHAQ. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2019) Madrid, 2019.6.
3. 宮前 多佳子. 移行支援の日常実践に向けて Overview 小児リウマチ性疾患・自己炎症疾患の移行支援の現況と課題. 第 29 回日本小児リウマチ学会総会, 札幌, 2019.10
4. Miura K, Ishizuka K, Yabuuchi T, Kaneko T, Hisano M, Chikamoto H, Akioka Y, Okumi M, Ishida H, Tanabe K, Hattori M. ABO-incompatible living kidney transplantation with rituximab induction in children. ISN Frontiers Meeting 2018, Tokyo, February 24, 2018
5. 長澤武、三浦健一郎、谷口洋平、久富隆太郎、伴英樹、白井陽子、高木陽子、金子直人、藪内智朗、石塚喜世伸、近本裕子、秋岡祐子、服部元史：小児期発症 ANCA 関連血管炎における腎移植症例 7 例の検討. 第 51 回日本臨床腎移植学会, 神戸, 2018.2
6. 三浦健一郎、服部元史：最近の小児腎不全と腎移植. 日本臨床腎移植学会腎移植認定医第 16 回集中教育セミナー, 大阪, 2019.2
7. 三浦健一郎、服部元史：小児重症疾患治療におけるアフェレシス治療の位置づけ—小児重症腎疾患. 第 39 回日本アフェレシス学会学術大会, 岡山, 2018.10
8. 高橋啓: 大型血管炎の病理. 第 39 回日本画像

医学会，東京，2020. 2

9. 大原関利章，浅川奈々絵，横内幸，佐藤若菜，三浦典子，大野尚仁，高橋啓：カンジダ細胞壁多糖誘導川崎病血管炎モデルを用いた川崎病病因論の考察．第 39 回日本川崎病学会，東京，2019. 10
10. 高橋啓：血管炎症候群の病理 大・中型血管炎を中心に．第 60 回日本脈管学会総会，東京，2019. 10
11. 佐藤若菜，横内幸，大原関利章，浅川奈々絵，高橋啓：急性期川崎病大動脈の炎症進展における vasa vasorum の関与について 第 55 回日本小児循環器学会総会・学術集会，札幌，2019. 6
12. 横内幸，大原関利章，佐藤若菜，榎本泰典，伊原文恵，高橋啓：川崎病による冠状動脈瘤における石灰化の発生時期と組織学的局在．第 108 回日本病理学会総会，東京都，2019. 5
13. Takahashi K, Sato W, Yokouchi Y, Enomoto Y, Oharaseki T: Immunohistological Observation of Aortitis in Kawasaki disease. The 19th International Vasculitis and ANCA Workshop, Philadelphia, USA, 2019. 4
14. 鮎澤衛，阿部淳，伊藤秀一，加藤太一，鎌田政博，小林徹，塩野淳子，鈴木啓之，須田憲治，高橋啓，土屋恵司，中村常之，中村好一，野村裕一，濱田博通，深澤隆治，古野憲司，松裏裕行，松原知代，三浦大：川崎病診断の手引き改訂 6 版の変更点について．第 39 回日本川崎病学会・学術集会，東京，2019. 10

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）  
なし

# 【大型血管炎全国疫学調査】

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

大型血管炎全国疫学調査

研究分担者	佐伯圭吾	奈良県立医科大学 医学部 疫学・予防医学教室 教授
研究分担者	中村好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 教授
研究分担者	針谷正祥	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学講座 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
研究協力者	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

研究要旨 全国のリウマチ・膠原病内科、循環器内科、小児科から層化無作為抽出した 3495 施設のうち 1960 施設 (56.1%) から回答が得られた。わが国の高安動脈炎の患者数は、約 5300 名 (95%信頼区間：4810-5800 名) で、診断基準に合致した患者数は 4900 名 (95%信頼区間：4400-5400 名) と推計された。また巨細胞性動脈炎の患者数は 3200 名 (95%信頼区間：2800-3600 名) で診断基準に合致した患者数は 2600 名 (95%信頼区間：2300-3000 名) と推計された。

A. 研究目的

高安動脈炎および巨細胞性動脈炎はともに大血管炎に分類されるが、発症に関与する背景因子や臨床像は異なる。巨細胞性動脈炎は、巨細胞を伴う肉芽腫を形成する動脈炎で、男性より女性に多く発生し、好発年齢は 50 歳以上で、欧米白人に多いとされている。全身症状の他、狭窄や閉塞動脈の支配臓器での虚血障害を起こすが、特に虚血性視神経症による失明が問題となる。画像診断技術の進歩・普及に伴い、巨細胞性動脈炎の診断基準には合致しないものの、臨床的に巨細胞性動脈炎と診断されるケースが増加していると考えられている。わが国の巨細胞性動脈炎の頻度については、1997 年の厚生労働省研究班による全国疫学調査があり、10717 施設に対する郵送調査が行われた結果、6835 施設 (回収率 63.8%) から回答が得られ、患者数は 690 名、有病割合  $1.47 \times 10^{-5}$  と推定された(1)。しかしその後、約 20 年間にわたって再調査されておらず、近年の患者数は明らかでは

ない。

高安動脈炎は、大動脈と主要分枝、肺動脈、冠動脈に閉塞性または拡張性病変を呈す大型血管炎で、10 歳から 40 歳のアジア人女性に多く発生するといわれている。高安動脈炎の全国疫学調査はこれまで実施されてない。特定疾患治療研究事業の登録情報を用いて、新規登録患者の患者特性に関する報告は存在するが(2)、わが国の患者数は不明である。

高安動脈炎や巨細胞性動脈炎の全国患者数を推計することは、今後の患者支援や治療の有効性、医療資源の適正配置、医療費適正化の観点からも重要であろう。画像検査の進歩による診断技術の向上や、早期発見、早期治療が可能となった点や、2017 年 7 月には高安動脈炎と巨細胞性動脈炎に対し抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体製剤であるトシリズマブが保険適応を取得したことから、現在の疾病頻度や臨床的特徴を把握し、今後の変化を調査する意義は高いといえる。

本研究の目的は、一次調査において巨細胞性動脈炎と高安動脈炎の患者数を推計し、二次調査において各患者の基本特性、疾病特性、治療内容、治療効果を把握することである。

## B. 研究方法

平成 29 年 10 月、難治性血管炎に関する調査研究班と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（研究代表者：中村好一）との合同研究会議を行い、研究プロトコールの検討に着手した。本研究は、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第 3 版」

（厚生労働科学研究費補助金、難病疾病等政策研究事業、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、研究代表者：中村好一 2017 年 1 月）に従って実施した。研究事務局は東京女子医科大学の根田、針谷が担当し、調査票および対象者への説明書の作成、一次調査結果のデータクリーニング、二次調査の分析を行った。データセンターは自治医科大学の松原、中村が担当し、調査票の送付、回収、データ入力を行った。奈良県立医科大学の佐伯は、対象医療機関の層化無作為抽出と一次調査結果の分析、患者数推計を担当した。

対象医療機関は全国医療機関リストに基づいて、リウマチ・膠原病内科、循環器内科、小児科からなる計 14391 施設から、診療科・医療機関規模別に層化無作為抽出した。各層の抽出割合は大学医学部付属病院、500 床以上の一般病院、特定階層病院（日本リウマチ学会教育施設および小児科リウマチ中核病院）は 100%、400 から 499 床の病院は 80%、300 から 399 床の病院は 40%、200 から 299 床の病院は 20%、100 から 199 床の病院は 10%、99 床以下の病院は 5%である。

一次調査票は、巨細胞性動脈炎と高安動脈炎の診断基準を同封して、抽出した対象施設に郵送し、1 年間の初診・再診・通院・入院を問わず、すべての男女別患者数（診断基準を満たさない臨床診断例を含む）について回答を求め、さらに指定難病診断基準（以下、診断基準）を満たした患者数の

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。

一次調査で患者「あり」と回答した医療機関に、各患者の基本特性や臨床情報に関する二次調査票を郵送した。二次調査票では、患者の年齢、性別、診断時年齢、特定疾患申請の有無といった患者基本情報に加えて、罹患血管、合併症（潰瘍性大腸炎、結節性紅斑、リウマチ性多発筋痛症、その他の自己免疫疾患、悪性疾患など）、治療内容（副腎皮質ステロイド投与量、免疫抑制薬、生物学的製剤、抗血小板薬、抗凝固薬、ステント留置術、血管バイパス術、大動脈弁置換術など）、治療の反応（治療開始後の期間、寛解の有無、再燃の有無）について調査した。二次調査結果は、調査 ID にて連結可能匿名化して回収した。調査 ID と診療記録の対応表は、回答した医療機関での保管を依頼した。

報告された患者数と、抽出割合、回収割合に基づき全国患者数を推計した。推計患者数と信頼区間は、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。

（倫理面への配慮）

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た。研究プロトコールは東京女子医科大学、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た。

## C. 研究結果

一次調査は平成 30 年度末に発送し、令和元年度に回収を完了した。回答者が記載した所属医療機関名および回答者氏名を確認した結果、同一機関の複数診療科へ送付した調査票に対して、同一医師が重複回答している場合や、調査票が対象診療科から別の診療科の医師に転送されて回答された場合がみられ、医療機関に電話等で確認のうえ、データ修正を行った。

発送数から郵便未達であった施設を除く 3495 施設のうち 1960 施設から回答が得られた（回答割

合 56.1%)。診療科別の回収割合は、リウマチ・膠原病を担当する内科で 52% (882/1696)、循環器内科で 43.6% (388/890)、小児科で 75.9% (690/909)であった。施設規模別の回収割合は、大学病院または 500 床以上の病院で 63.6% (680/1069)、特定階層病院で 70.6% (370/524)、400 から 499 床の病院で 46.3% (215/464)、300 から 399 床の病院で 49.3% (221/448)、200 から 299 床の病院で 46.3% (154/333)、100 から 199 床の病院で 51.4% (217/422)、99 床以下の病院で 41.8% (103/235)であった。

高安動脈炎の総患者数(臨床診断)は男性 418 名、女性 2369 名、合計 2787 名で、患者数の男女比は 1:5.7 であった。医療機関規模別の患者数は、大学病院または 500 床以上の病院から報告された患者は 2361 名で、総患者数の 84.7% を占めた。特定階層病院の患者数は 298 名 (10.7%) であった。診療科別には、リウマチ・膠原病を担当する内科の患者数は 2101 名 (75.4%)、循環器内科で 557 名 (20.0%)、小児科で 129 名 (4.6%) であった。総患者数のうち、診断基準に合致する患者は 92.7% (2584/2787) であった。

巨細胞性動脈炎の総患者数(臨床診断)は男性 593 名、女性 1047 名で、合計 1640 名で患者数の男女比は 1:1.8 であった。医療機関の規模別患者数は、大学病院または 500 床以上の病院から報告された患者は 1243 名で、総患者数の 75.8% を占めた。特定階層病院の患者数は 330 名 (20.1%) であった。診療科別には、リウマチ・膠原病を担当する内科の患者数は 1531 名 (93.4%)、循環器内科で 109 名 (6.6%)、小児科からの患者報告は認めなかった。総患者数のうち、診断基準に合致する患者は 80.9% (1327/1640) であった。

報告された患者数から、わが国の高安動脈炎の臨床診断による患者数は、5300 名 (95%信頼区間: 4810-5800 名) で、診断基準に合致した患者数は 4900 名 (95%信頼区間: 4400-5400 名) と推計された。わが国の巨細胞性動脈炎の臨床診断による患者数は 3200 名 (95%信頼区間: 2800-3600 名)

で診断基準に合致した患者数は 2600 名 (95%信頼区間: 2300-3000 名) と推計された。

令和元年 5 月に二次調査票を発送し、回収がほぼ完了した 9 月の時点で、高安動脈炎に関して 46.9% の施設からの返信があり、患者全体の 50.5% に関する回答が得られた。一方、巨細胞性動脈炎については 46.1% の施設から 49.4% の患者に関する回答が得られた。

#### D. 考察

本研究では、全国から無作為抽出した医療機関に対する郵送法による調査で、巨細胞性動脈炎と高安動脈炎の患者数を調査した。患者数は、特定疾患治療研究事業の登録患者情報によって調査できる可能性があるが、登録によるメリットの少ない軽症例の登録漏れによって、患者数は過小評価される可能性などの限界点がある。巨細胞性動脈炎の推計患者数は 1997 年の調査で推計された 690 名と比べて 3 倍以上に増加していることが示唆された。増加の理由については、人口の高齢化、診断技術の進歩による影響も考慮して、今後さらに詳細な分析が必要である。また巨細胞性動脈炎患者のうち、約 2 割が現在の診断基準に合致しない臨床診断であったことについて、二次調査の結果もふまえた検討が必要と思われる。高安動脈炎については、本研究がわが国初めての全国疫学調査であり、臨床的・疫学的意義は高いと考える。

#### E. 結論

全国から抽出した医療機関に対する調査から高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の患者数を推計した。

#### 引用文献

1. Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, et al. Arthritis Rheum. 2003;49(4):594-8.
2. Watanabe Y, Miyata T, Tanemoto K. Circulation. 2015;132(18):1701-9.

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録 なし

一次調査票

<巨細胞性動脈炎 (GCA) 一次調査>

記載年月日 2018 年\_\_月\_\_日

貴施設名： \_\_\_\_\_ 貴診療科名： \_\_\_\_\_

ご回答医師名： \_\_\_\_\_

初診・再診・通院・入院問わず、添付する診断基準を参考に、  
担当医が巨細胞性動脈炎 (GCA) と診断した全ての症例 (診断  
基準を満たさない臨床診断例も含む)

①なし      ②あり → \_\_\_\_\_ 例

※ありの場合

・女性 \_\_\_\_\_ 例、男性 \_\_\_\_\_ 例

・診断基準を満たした症例 \_\_\_\_\_ 例

※記入上の注意事項

1. 貴診療科における 2017 年度 1 年間 (2017 年 4 月 1 日～  
2018 年 3 月 31 日) の患者数 (初診・再診・通院・入院を問  
わず、総ての GCA 患者が対象) について、ご記入下さい。

2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当する患者が  
いない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返送下さい。

3. 後日、各症例について二次調査を行います。あわせてご  
協力下さいますようお願い申し上げます。

2018 年●月●日 (●) までにご返送いただけますと幸いです。

<高安動脈炎 (TAK) 一次調査>

記載年月日 2018 年\_\_月\_\_日

貴施設名： \_\_\_\_\_ 貴診療科名： \_\_\_\_\_

ご回答医師名： \_\_\_\_\_

初診・再診・通院・入院問わず、添付する診断基準を参考に、  
担当医が高安動脈炎 (TAK) と診断した全ての症例 (診断基  
準を満たさない臨床診断例も含む)

①なし      ②あり → \_\_\_\_\_ 例

※ありの場合

・女性 \_\_\_\_\_ 例、男性 \_\_\_\_\_ 例

・診断基準を満たした症例 \_\_\_\_\_ 例

※記入上の注意事項

1. 貴診療科における 2017 年度 1 年間 (2017 年 4 月 1 日～  
2018 年 3 月 31 日) の患者数 (初診・再診・通院・入院を問  
わず、総ての TAK 患者が対象) について、ご記入下さい。

2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当する患者が  
いない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返送下さい。

3. 後日、各症例について二次調査を行います。あわせてご  
協力下さいますようお願い申し上げます。

2018 年●月●日 (●) までにご返送いただけますと幸いです。

診断基準 (調査票と同封郵送)

<巨細胞性動脈炎 (GCA) 診断基準>

※1990 年米国リウマチ学会 (ACR : American College of Rheumatology) 分類基準が広く用いられている。  
厚生労働省の特定疾患個人調査票もこの基準に準拠している。

1. 発症年齢 50 歳以上 (症状または所見の出現が 50 歳以上)
2. 新たな頭痛 (頭部に限局する新規または新たな種類の痛み)
3. 側頭動脈の異常 (側頭動脈の圧痛または拍動減弱、頸動脈の動脈硬化性変化とは関連性のないこと)
4. 赤沈亢進 (ESR 50 mm/hr 以上、Westergren 法)
5. 動脈生検の異常所見 (動脈の生検において、単核球浸潤または肉芽腫性炎症が優位で、通常は多核  
巨細胞を伴う血管炎所見)

上記 5 項目中 3 項目以上で巨細胞性動脈炎と分類 (感度 93.5%、特異度 91.2%)

## <高安動脈炎 (TAK) 診断基準>

以下は厚生労働省難治性血管炎研究班によって作成された旧認定基準(2016 年度時点)

### 1. 症状

1. 頭部虚血症状:めまい、頭痛、失神発作、片麻痺など
2. 上肢虚血症状:脈拍欠損、上肢易疲労感、手指のしびれ感、冷感、上肢痛
3. 心症状:息切れ、動悸、胸部圧迫感、狭心症状、不整脈
4. 呼吸器症状:呼吸困難、血痰、咳嗽
5. 高血圧
6. 眼症状:一過性又は持続性の視力障害、失明
7. 耳症状:一過性又は持続性の難聴、耳鳴
8. 下肢症状:間欠性跛行、脱力、下肢易疲労感
9. 疼痛:下顎痛、歯痛、頸部痛、背部痛、胸痛、腰痛
10. 全身症状:発熱、全身倦怠感、易疲労感、リンパ節腫脹(頸部)
11. 皮膚症状:結節性紅斑

### 2. 診断上重要な身体所見

1. 上肢の脈拍及び血圧異常(橈骨動脈の脈拍減弱、消失、著明な血圧左右差)
2. 下肢の脈拍及び血圧異常(大動脈の拍動亢進あるいは減弱、血圧低下、上下肢血圧差)
3. 頸部、胸部、背部、腹部での血管雑音
4. 心雑音(大動脈弁閉鎖不全症が主)
5. 若年者の高血圧
6. 眼底変化(低血圧眼底、高血圧眼底、視力低下)
7. 難聴
8. 炎症所見:発熱、頸部圧痛、全身倦怠感

### 3. 診断上参考となる検査所見

1. 炎症反応:赤沈亢進、CRP 高値、白血球増加、 $\gamma$ グロブリン増加
2. 貧血
3. 免疫異常:免疫グロブリン増加(IgG、IgA)、補体増加(C3、C4)、IL-6 増加、(MMP-3 高値は本症の炎症の程度を反映しない)
4. HLA:HLA-B52、HLA-B67

### 4. 画像診断による特徴

1. DG-PET での大動脈およびその分枝への集積増加
2. 大動脈石灰化像:胸部単純 X 線写真、CT
3. 大動脈壁肥厚:CT、MRA
4. 動脈閉塞、狭窄病変:CT、MRA、DSA  
限局性狭窄からびまん性狭窄、閉塞まで様々である。
5. 拡張病変:超音波検査、CT、MRA、DSA  
上行大動脈拡張は大動脈弁閉鎖不全を合併することが多い。  
びまん性拡張から限局拡張、数珠状に狭窄と混在するなど様々な病変が認められる。
6. 肺動脈病変:肺シンチ、DSA、CT、MRA
7. 冠動脈病変:冠動脈造影、冠動脈 CT
8. 頸動脈病変:CT、MRA、頸動脈エコー(マカロニサイン)
9. 心エコー:大動脈弁閉鎖不全、上行大動脈拡張、心のう水貯留、左室肥大、びまん性心収縮低下

### 5. 診断

1. 確定診断は画像診断(CT、MRA、FDG-PET、DSA、血管エコー、心エコー)によって行う。
2. 若年者で大動脈とその第一分岐に壁肥厚、閉塞性あるいは拡張性病変を多発性に認めた場合は、炎症反応が陰性でも高安動脈炎を第一に疑う。
3. これに炎症反応が陽性ならば、高安動脈炎と診断する。ただし、活動性があっても CRP の上昇しない症例がある。
4. 上記 1 の症状、2 の診断上重要な身体所見のいずれかを有し、4 に示した特徴的な画像所見を有するもので、下記の鑑別疾患を否定できるもの上記の自覚症状、検査所見を有し、下記の鑑別疾患を否定できるもの。

### 6. 鑑別疾患

- ①動脈硬化症、②炎症性腹部大動脈瘤、③血管 Behçet 病、④梅毒性中膜炎、⑤巨細胞性動脈炎、⑥先天性血管異常、⑦細菌性動脈瘤

<二次調査個人票>

記載年月日( )

**巨細胞性動脈炎(GCA)全国疫学調査**

貴施設名( ) 診療科名( ) 記載者ご氏名( )

この票は実態把握のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。

該当する項目を選択、又は御記入下さい。

<b>&lt;患者基本情報&gt;</b>		調査対象者番号(G- ) ※別紙から転記して下さい	
特定疾患の申請 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし		診断基準 <input type="checkbox"/> 満たす <input type="checkbox"/> 満たさない	
性別 <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	生年月 年 月	居住地( 都・道・府・県)	
調査時点での年齢( )歳		診断年齢( )歳	
<b>&lt;臨床所見&gt;</b>			
・罹患血管(画像および臨床症状に応じ担当医の判断による) <input type="checkbox"/> 頭蓋内の内頸動脈から大脳動脈領域・椎骨脳底動脈領域 <input type="checkbox"/> 側頭動脈 <input type="checkbox"/> 外頸動脈領域(側頭動脈以外) <input type="checkbox"/> 左鎖骨下動脈 <input type="checkbox"/> 腋窩動脈・上腕動脈 <input type="checkbox"/> 総頸動脈から内頸動脈 <input type="checkbox"/> 椎骨動脈 <input type="checkbox"/> 腕頭動脈 <input type="checkbox"/> 肺動脈 <input type="checkbox"/> 上行大動脈 <input type="checkbox"/> 大動脈弓 <input type="checkbox"/> 胸部下行大動脈 <input type="checkbox"/> 腹部下行大動脈 <input type="checkbox"/> 腎動脈 <input type="checkbox"/> 冠動脈 <input type="checkbox"/> 腸間膜動脈 <input type="checkbox"/> 腸骨動脈から大腿動脈 ・視力低下・視野異常・失明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし			
<b>&lt;合併症・既往歴(時期は問わない)&gt;</b>			
<input type="checkbox"/> 潰瘍性大腸炎 <input type="checkbox"/> 結節性紅斑 <input type="checkbox"/> リウマチ性多発筋痛症 <input type="checkbox"/> その他の自己免疫疾患(病名: ) <input type="checkbox"/> 悪性腫瘍(部位: ) <input type="checkbox"/> 不明			
<b>&lt;病理学的検査&gt;</b>			
<input type="checkbox"/> 側頭動脈生検施行あり <input type="checkbox"/> 側頭動脈生検なし <input type="checkbox"/> 不明 施行した場合: <input type="checkbox"/> 病理学的検査により巨細胞の証明がなされた <input type="checkbox"/> 詳細不明			
<b>&lt;治療内容(時期は問わない)&gt;</b>			
<input type="checkbox"/> 内科的治療あり(治療薬:下記) <input type="checkbox"/> 内科的治療なし <input type="checkbox"/> ステロイド(最大投与量:PSL換算 mg/日) <input type="checkbox"/> ステロイドパルス療法 <input type="checkbox"/> 免疫抑制剤( <input type="checkbox"/> メソトレキサート <input type="checkbox"/> タクロリムス <input type="checkbox"/> シクロスポリン <input type="checkbox"/> シクロホスファミド <input type="checkbox"/> アザチオプリン <input type="checkbox"/> MMF <input type="checkbox"/> その他(薬剤名: )) <input type="checkbox"/> 生物学的製剤( <input type="checkbox"/> TNF阻害薬(薬剤名: ) <input type="checkbox"/> トシリズマブ <input type="checkbox"/> その他) <input type="checkbox"/> 抗血小板薬 <input type="checkbox"/> 抗凝固薬 <input type="checkbox"/> 外科的治療あり(処置名:以下) <input type="checkbox"/> 外科的治療なし <input type="checkbox"/> ステント留置術 <input type="checkbox"/> 血管バイパス術 ( <input type="checkbox"/> 人口血管、 <input type="checkbox"/> 静脈グラフト) <input type="checkbox"/> 大動脈弁置換術 <input type="checkbox"/> その他(処置名: )			
<b>&lt;治療の反応&gt;</b>			
治療開始後の期間 <input type="checkbox"/> 6ヶ月未満 <input type="checkbox"/> 6ヶ月以上 治療開始後6ヶ月以上の症例: <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 寛解せず 寛解を選択した場合は、以下にも回答してください。 <input type="checkbox"/> 再燃(活動性を抑えるため治療強化した) <input type="checkbox"/> 再燃なし <input type="checkbox"/> 不明			

<二次調査個人票>

記載年月日( )

**高安動脈炎(TAK)全国疫学調査**

貴施設名( ) 診療科名( ) 記載者ご氏名( )

この票は実態把握のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。

該当する項目を選択、又は御記入下さい。

<b>&lt;患者基本情報&gt;</b>		調査対象者番号 (T- )※別紙から転記して下さい	
特定疾患申請 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし		診断基準 <input type="checkbox"/> 満たす <input type="checkbox"/> 満たさない	
性別 <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	生年月 年 月	居住地( 都・道・府・県)	
調査時点での年齢( )歳		診断年齢( )歳	
<b>&lt;臨床所見&gt;</b>			
・罹患血管(画像および臨床症状に応じ担当医の判断による) <input type="checkbox"/> 頭蓋内の内頸動脈から大脳動脈領域・椎骨脳底動脈領域 <input type="checkbox"/> 側頭動脈 <input type="checkbox"/> 外頸動脈領域(側頭動脈以外) <input type="checkbox"/> 鎖骨下動脈 <input type="checkbox"/> 腋窩動脈・上腕動脈 <input type="checkbox"/> 総頸動脈から内頸動脈 <input type="checkbox"/> 椎骨動脈 <input type="checkbox"/> 腕頭動脈 <input type="checkbox"/> 肺動脈 <input type="checkbox"/> 上行大動脈 <input type="checkbox"/> 大動脈弓 <input type="checkbox"/> 胸部下行大動脈 <input type="checkbox"/> 腹部下行大動脈 <input type="checkbox"/> 腎動脈 <input type="checkbox"/> 冠動脈 <input type="checkbox"/> 腸間膜動脈 <input type="checkbox"/> 腸骨動脈から大腿動脈 ・視力低下・視野異常・失明 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし			
<b>&lt;合併症・既往歴(時期は問わない)&gt;</b>			
<input type="checkbox"/> 潰瘍性大腸炎 <input type="checkbox"/> 結節性紅斑 <input type="checkbox"/> リウマチ性多発筋痛症 <input type="checkbox"/> その他の自己免疫疾患(病名: ) <input type="checkbox"/> 悪性腫瘍(部位: ) <input type="checkbox"/> 不明			
<b>&lt;これまでの治療内容&gt;</b>			
<input type="checkbox"/> 内科的治療あり <input type="checkbox"/> 内科的治療なし <input type="checkbox"/> ステロイド(最大投与量:PSL換算 mg/日) <input type="checkbox"/> ステロイドパルス療法 <input type="checkbox"/> 免疫抑制剤( <input type="checkbox"/> メソトレキサート <input type="checkbox"/> タクロリムス <input type="checkbox"/> シクロスポリン <input type="checkbox"/> シクロホスファミド <input type="checkbox"/> アザチオプリン <input type="checkbox"/> MMF <input type="checkbox"/> その他(薬剤名: )) <input type="checkbox"/> 生物学的製剤( <input type="checkbox"/> TNF阻害薬(薬剤名: ) <input type="checkbox"/> トシリズマブ <input type="checkbox"/> その他) <input type="checkbox"/> 抗血小板薬 <input type="checkbox"/> 抗凝固薬 <input type="checkbox"/> 外科的治療あり(処置名:以下) <input type="checkbox"/> 外科的治療なし <input type="checkbox"/> ステント留置術 <input type="checkbox"/> 血管バイパス術 ( <input type="checkbox"/> 人工血管、 <input type="checkbox"/> 静脈グラフト) <input type="checkbox"/> 大動脈弁置換術 <input type="checkbox"/> その他(処置名: )			
<b>&lt;治療の反応&gt;</b>			
治療開始後の期間 <input type="checkbox"/> 6ヶ月未満 <input type="checkbox"/> 6ヶ月以上 治療開始後6ヶ月以上の症例: <input type="checkbox"/> 寛解 <input type="checkbox"/> 寛解せず 寛解を選択した場合は、以下も回答してください。 <input type="checkbox"/> 再燃(活動性を抑えるため治療強化した) <input type="checkbox"/> 再燃なし <input type="checkbox"/> 不明			

# 【巨細胞性動脈炎の大型血管病変に関する研究】

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

巨細胞性動脈炎の大型血管病変に関する研究

研究分担者：

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

石津 明洋 北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野 教授

研究協力者：

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

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

研究要旨 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎(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い。高安動脈炎とGCAの分類基準が明らかでない現状を鑑み、側頭動脈生検で典型的な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、手術標本あるいは剖検標本で大動脈炎病変の病理組織学的な検討の可能な症例(cranial GCA with established extracranial involvement; C-GCA with EEIC)に相当)の収集を試みたところ、病理組織学的に確定診断のついたC-GCA with EEIC症例1例の大動脈炎病変の組織像を検討することができた。巨細胞の出現を伴う虫食い状の大動脈中膜炎だが、中膜最外層の弾性線維は保たれ、外膜における炎症細胞浸潤と線維化は比較的軽微であった。こうした所見は併せて収集した、頭蓋内外の頸動脈分枝には血管病変が確認されず大型血管にのみ病変を有するGCA(extracranial GCA; EC-GCA)と考えられる症例の大動脈炎病変と共通の所見であり、C-GCA with EEIC、EC-GCAの病型に関わらず共通の大動脈炎病変を示すものと考えられた。この大動脈炎の組織学的所見は、高安動脈炎の組織所見として報告されているものとは異なる点がみられ、GCAと高安動脈炎は病理組織学的に区別される別の疾患である可能性が考えられた。

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。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い。

高安動脈炎とGCAの分類基準が明らかでない現

状を鑑み、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、手術標本あるいは剖検標本で大動脈炎病変の病理組織学的な検討の可能な症例 (cranial GCA with established extracranial involvement; C-GCA with EECI に相当) を収集して、その大型血管病変の組織学的特徴を明らかにする。併せて頭蓋内外の頸動脈分枝には血管病変が確認され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により、GCA の大型血管病変の病理組織学的特徴を明らかにすることができる。これにより、高安動脈炎と GCA の大型血管病変の組織学的な差異を明らかにすることを目的とする。

## B. 研究方法

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。

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。

これら C-GCA with EECI の可能性のある症例 3 例、EC-GCA の可能性のある症例 14 例を収集対象とし、血管炎に関わる臨床情報と当該血管炎病変の未染病理組織切片の提供を求める多施設共同研究の枠組みで研究を遂行することとした。

## (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に則り、信州大学医学部医倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号: 4452)。なお、症例提供先の施設においても倫理審査を依頼し、その承認を受けて患者情報と病理組織切片の提供を受けることとした。

## C. 研究結果

アンケートで C-GCA with EECI と考えられた症例 2 例、EC-GCA と考えられた症例 6 例の提供を受けることができた。

C-GCA with EECI と考えられた 2 例は、いずれも梅毒血清検査陰性であった。1 例は側頭動脈生検で GCA の組織学的診断 (図 1) が確定した後、上行大動脈解離を発症した。手術で採取された大動脈壁の組織像を図 2 に示す。大動脈中膜の外膜寄りに虫食い状に、弾性線維の断裂と異物型巨細胞をまじえる炎症細胞浸潤が見られた。もう 1 例は剖検例で大動脈壁が採取されていたものの、血管炎の所見は確認できなかった。

EC-GCA と考えられた 6 例のうち、梅毒血清反応陰性が確認でき、かつ大動脈に血管炎病変を認めた症例は 3 例あり、うち 2 例はほぼ突然死に近いものであった。残り 1 例はリウマチ性多発筋痛症の診断でステロイド治療を受けている中、上行大動脈瘤が見つかり手術された症例である。大動脈壁の組織像は、いずれも C-GCA with EECI と考えられた症例の組織像に類似していた。

#### D. 考察

組織像を検討することのできた C-GCA with EECI 症例は、大動脈解離発症前に頭痛、顎跛行の症状が認められている。Ga シンチで大動脈壁の一部にびまん性の集積がみられたが明らかな神経学的異常は認めていない。GCA が疑われて側頭動脈生検が施行され病理組織学的に GCA の診断が確定している。その後ステロイド治療中に上行大動脈解離を発症した。その病理組織像は巨細胞の出現を伴う虫食い状の大動脈中膜炎だが、中膜最外層の弾性線維は保たれ、外膜における炎症細胞浸潤と線維化は比較的軽微であった(図2)。

高安動脈炎は同じく虫食い状の大動脈中膜炎を呈するが、外膜寄り優位の中膜炎であり、栄養血管周囲の炎症細胞浸潤が外膜から連続し、中膜最外層の弾性線維も断裂を来し、外膜には著明な線維性肥厚を来す。今回の C-GCA with EECI 症例とは異なる組織像を示す。

EC-GCA と考えられた3例の大動脈病変は、基本的に C-GCA with EECI 症例の大動脈病変の特徴を示しており、C-GCA with EECI、EC-GCA の病型に関わらず共通の大動脈病変を示すものと考えられた。

今後、提供を受けられる症例を増やし、さらなる病理組織学的検討及び浸潤する炎症細胞 phenotype の検討を進めたい。

#### E. 結論

側頭動脈生検で GCA の確定診断がついた C-GCA with EECI 症例の大動脈炎病変を検討することができた。臨床的に GCA が疑われた症例 (EC-GCA) の大動脈炎病変も類似した病理組織学的所見を示した。この大動脈炎の組織学的所見は、高安動脈炎の組織所見として報告されているものとは異なる点がみられ、GCA と高安動脈炎は病理組織学的に区別される別の疾患である可能性が考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Murata K, Motomura Y, Tanaka T, Kanno S, Yano T, Onimaru M, Shimoyama A, Nishio H, Sakai Y, Oh-Hora M, Hara H, Fukase K, Takada H, Masuda S, Ohga S, Yamasaki S, Hara T. Calcineurin inhibitors exacerbate coronary arteritis via the MyD88 signalling pathway in a murine model of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 190(1): 54-67, 2017.
- 2) 菅野祐幸. 総論第3章 血管病変の成因と病理 B血管炎 4. 肉芽腫性血管炎. 日本脈管学会編 臨床脈管学 2017, pp. 26-27, 日本医学出版, 東京.
- 3) Kobayashi M, Ogawa E, Okuyama R, Kanno H. In vasculitis of small muscular arteries, activation of vessel-infiltrating CD8 T cells seems to be antigen-independent. *Virchows Arch* 472(2): 271-279, 2018.
- 4) 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.
- 5) 菅野祐幸, 小林実喜子. 血管炎(第2版) IV 小型血管炎 多発血管炎性肉芽腫症. 日本臨牀 76(増刊号 6): 245-248, 2018.
- 6) 倉田美恵. 血管炎(第2版) IV 小型血管炎 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 日本臨牀 76(増刊号 6): 264-267, 2018.
- 7) 宮平鷹揚, 中村昭則, 武井洋一, 大原慎司, 菅野祐幸. 筋痛を主症状とし筋性検にて診断した ANCA 陰性の顕微鏡的血管炎の1例. *脳神経内科* 91(1): 117-121, 2019.
- 8) 菅野祐幸. 中枢神経系の血管炎の病理-特集 I 血管炎症候群と神経障害. *脳神経内科*

- 91(3): 301-305, 2019.
- 9) 菅野祐幸. 専門医が知っておくべき関節リウマチの病理. 臨床リウマチ 31(4): 271-274, 2019.
  - 10) Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, Tanemoto K, Hasegawa H, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, Miyata T, Yamada H, Yoshida A, Wada T, Inoue Y, Uchida HA, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, Shigematsu K, Suematsu E, Sueyoshi E, Sugihara T, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tsutsumino M, Dobashi H, Nakaoka Y, Nagasaka K, Maejima Y, Yoshifuji H, Watanabe Y, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamauchi-Takahara K, Murohara T, Momomura SI; JCS Joint Working Group. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome - Digest Version. Circ J 84(2): 299-359, 2020.
  - 11) Kobayashi M, Matsumoto Y, Ohya M, Harada K, Kanno H. Histological and immunohistochemical evaluation of infiltrating inflammatory cells in Kawasaki disease arteritis lesions. Appl Immunohistochem Mol Morphol (in press)
2. 学会発表
- 1) 菅野祐幸. 血管炎病変における好中球・好酸球の機能と病態. 第 116 回日本皮膚科学会総会, 仙台, 2017.
  - 2) 倉田美恵, 浪口謙治, 泉谷裕則, 上田康雄, 増本純也. 心サルコイドーシスに対し植込型補助人工心臓を長期装着し、消化管出血を繰り返した一例. 第22回日本血管病理研究会, 東京, 2017.
  - 3) 一萬田正二郎, 塩澤哲, 菅野祐幸. 大腸癌に合併した早期の腸間膜静脈硬化症と考えられる1例. 第 22 回日本血管病理研究会, 東京, 2017.
  - 4) 仲田成美, 古賀道明, 池田栄二. Granulomatous angiitis of the central nervous system が疑われた一例. 第 22 回日本血管病理研究会, 東京, 2017.
  - 5) 鬼丸満穂. ワークショップ3:病原性自己抗体と腎・血管障害 IgA 免疫複合体と IgA 血管炎. 第 107 回日本病理学会総会, 札幌, 2018.
  - 6) 倉田美恵. ワークショップ3:病原性自己抗体と腎・血管障害 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. 第 107 回日本病理学会総会, 札幌, 2018.
  - 7) 一萬田正二郎, 小林実喜子, 塩澤 哲, 渡辺正秀, 菅野祐幸. 上行結腸癌に合併した早期の腸間膜静脈硬化症と考えられる2例. 第 107 回日本病理学会総会, 札幌, 2018.
  - 8) 菅野祐幸. ANCA 関連血管炎・腎炎. 第 14 回日本腎臓学会/日本腎病理協会腎病理夏の学校, 松本, 2018.
  - 9) 仲田成美, 河野裕夫, 崔丹, 筑本愛祐美, 山岡孝之, 池上直慶, 池田栄二. ANCA 陰性小血管炎の一例. 第 23 回日本血管病理研究会, 下関, 2018.
  - 10) 里見英俊, 小室 薫, 島津 香, 石川和徳, 窪田武浩, 小林実喜子, 木村伯子, 菅野祐幸. Extracranial giant cell arteritis の2例. 第 23 回日本血管病理研究会, 下関, 2018.
  - 11) 倉田美恵, 上谷晃由, 東 晴彦, 山口 修, 泉谷裕則, 福島万奈, 北澤理子, 増本純也. 腹部大動脈瘤自己弁温存基部置換術後重症心不全となった Marfan 症候群の一例. 第 23 回日本血管病理研究会, 下関, 2018.
  - 12) 池田栄二. 神経系血管バリアー機能異常と疾患. 第 23 回日本血管病理研究会, 下関, 2018.
  - 13) 中村浩士, 三國雅倫, 池田栄二. 皮膚血管炎の病理像による主要臓器のリスク予測の検討. 第 23 回日本血管病理研究会, 下関, 2018.
  - 14) 伊藤知子, 渡辺晴樹, 浅野洋介, 林 啓悟, 浅野澄恵, 山村裕理子, 大橋敬司, 森下美智子, 檜崎真理子, 松本佳則, 川畑智子, 佐田憲映,

萱野祐幸，石津明洋，和田 淳. 末梢神経障害を合併した初期巨細胞性動脈炎の一例. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会，京都，2019.

- 15) 白濱つづり，本田成美，河野裕夫，崔 丹，戸谷昌樹，鶴田良介，池田栄二. 肺腺癌術後に急速な経過で肺静脈閉塞症を発症した一例. 第24回日本血管病理研究会，松本，2019.

- 16) 佐藤 碧，上原 剛，生山裕一，木本昌伸，萱野祐幸. 顕微鏡的多発血管炎の精査加療中に突然冠動脈破裂を来した一例. 第24回日本血管病理研究会，松本，2019.

H. 知的財産権の出願・登録  
なし。

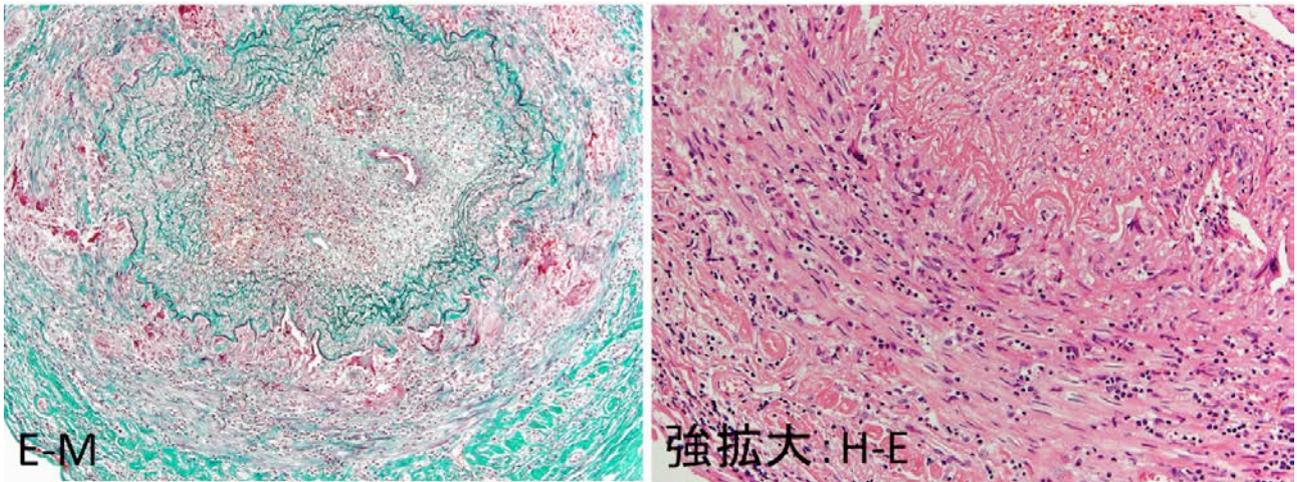


図1. 側頭動脈生検の組織像

E-M 染色で中膜の破壊が明らかであり、強拡大の H-E 染色で巨細胞が確認される。GCA として典型的な組織像を示す。

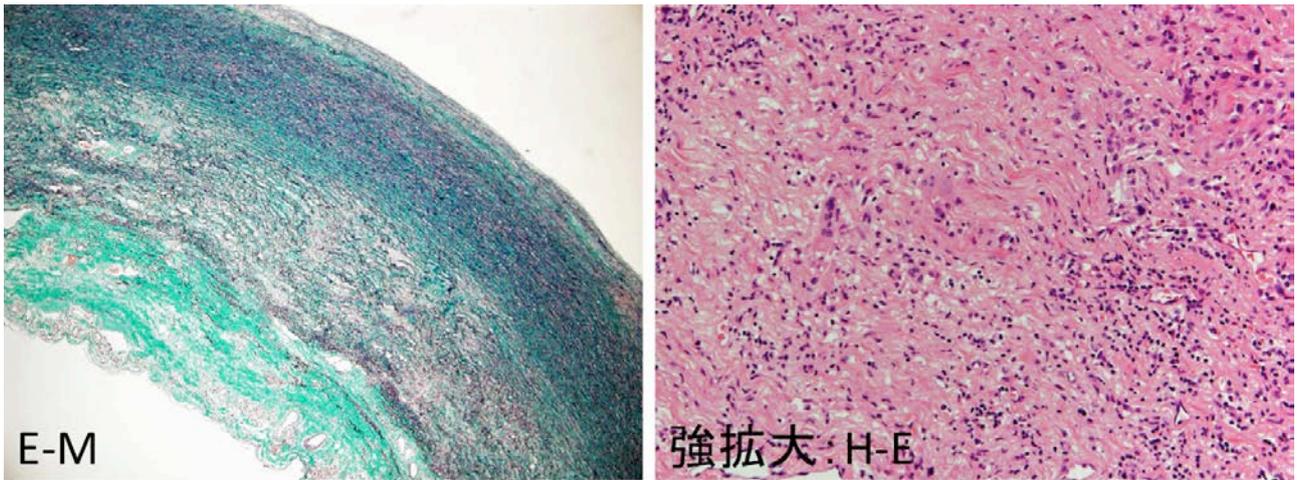


図2. 大動脈解離切除標本の組織像

E-M 染色で中膜の外膜寄りに虫食い状の弾性線維の断裂がみられるが、中膜最外層の弾性線維は保たれ、外膜の線維化は比較的軽微である。強拡大の H-E 染色で巨細胞が確認される。

【AAV の上気道生検組織の病理学的特  
徴に関する研究】

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

AAV の上気道生検組織の病理学的特徴に関する研究

研究分担者：

宮崎 龍彦 岐阜大学付属病院病理部・准教授・大学院担当臨床教授

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

研究協力者：

武曾 恵利 田府興風会医学研究所附属北野病院腎泌尿器センター腎臓内科・客員研究員

小川 弥生 NPO 法人 北海道腎病理センター 副理事長

中沢 大悟 北海道大学大学院医学研究科免疫代謝内科学・助教

黒川真奈絵 聖マリアンナ医科大学大学院疾患バイオマーカー・標的分子制御学・教授

研究要旨 ANCA 関連血管炎性中耳炎[otitis media with ANCA-associated vasculitis (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。本研究では、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た。筋性動静脈炎の有無、筋性動静脈の閉塞の有無、などのパラメーターが診断に有用である。

A. 研究目的

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 は鼻、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 AAV 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た。

B. 研究方法

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。用い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、統計解析と評価を行った。（図1）

その評価によって、診断マーカーとなる組織学的パラメーターの候補を抽出した。次の段階として、上記の群を、患者群の年齢・性別が偏らないように工夫して、パラメーターに関してはランダムにTraining SetとTesting Setの二群に分けた。研究分担者が、全ての組織標本についてバーチャルスライドシステムにより取り込んだ whole slide image (WSI) を作製し、可搬式ハードディスクに保存して、研究分担者・研究協力者全員に配布し、その組織像をシェアし、全員による組織学的パラメーターの解析に供した。その上で、第一段階として、Training Set に関し、診断結果を開示したかたちで検鏡し、プレリミナリーな解析で見いだしたパラメーターが認識されるかどうか訓練した後、Testing Set をみて ANCA 関連血管炎もしくは OMAAV か否かの判定を試みた。

（倫理面への配慮）

検体は完全匿名化した状態で取扱い、患者の個人情報には一切アクセスできない形で研究を施行した。また、研究遂行にあたっては各施設での研究倫理委員会で審査を受け、承認を得ている。サンプル提供患者にはオプトアウトを可能とする説明

掲示を旭川医科大学病院で行っている。

### C. 研究結果

プレリミナリーな1次解析で、①筋性動・静脈炎の有無、②筋性動・静脈の閉塞の有無、③浮腫、④好酸球浸潤、⑤形質細胞浸潤の各パラメーターで有意差を認めた。筋性動・静脈炎および筋性動・静脈の閉塞の有無については、OMAAV 群で高く、それ以外の疾患では有意差をもって低く認められた。一方、浮腫、好酸球浸潤、形質細胞浸潤においては、OMAAV 群で低く、その他の疾患群では有意差をもって高く認められた（図2）。

次に、抽出されたパラメーターの妥当性を検証するために、解析群をTraining SetとTesting setに分けた。同一患者からの複数生検があるものに関しては、検体を絞り込み、OMAAV 症例数を当初の34例から17例に訂正した。男女比ほぼ同じで、平均年齢も±2歳以内に収めることができた。（図3）

研究協力者に、解析対象の WSI を配布し、Training Set で診断結果およびパラメーターを開示した上で、Testing Set の診断を施行している。この結果のとりまとめについては、さらに時間を要することとなった。

### D. 考察

プレリミナリーな解析では、筋性動・静脈炎が OMAAV 群で高く、その他疾患群で低く認められたが、これは当然のことである。また、筋性動・静脈の閉塞の有無も同様に OMAAV 群で高く、その他疾患群で低く認められたが、この閉塞は陳旧性の血管炎病変を反映するパラメーターであり、これも妥当な結果であると考えられる。

一方で、浮腫、好酸球浸潤、形質細胞浸潤に関しては OMAAV 群で低く、その他疾患群では高いという結果を得た。これらのパラメーターは、non-specific な慢性副鼻腔炎、好酸球性副鼻腔炎などで観察されるパラメーターであり、今回の解析対象非 OMAAV 群疾患に多く含まれたものを反映

しているが、これは実臨床における疾患分布を反映しており、有用であると考えられる。

さらに多数による診断結果を解析することにより、診断マーカーとして有用なパラメーターが確立することが期待される。

#### E. 結論

OMAAV の診断マーカーとなる組織学的パラメーターの確立を目的に、パラメーター抽出の解析、続けて validate のための解析を行った。Training Set と検出したパラメーターを validate する Testing Set に分けて設定することにより、統計学的妥当性をもって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が期待される。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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 KE, Honma S. Chest high-resolution CT findings of microscopic polyangiitis: a Japanese first nationwide prospective cohort study. *AJR Am J Roentgenol* 213: 104-114, 2019.
- 2) Watanabe-Kusunoki K, Abe N, Nakazawa D, Karino K, Hattanda F, Fujieda Y, Nishio S, Yasuda S, Ishizu A, Atsumi T. A case report dysregulated neutrophil extracellular traps in a patient with propylthiouracil-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)* 98(17): e15328, 2019.

- 3) Watanabe T, Marumo Y, Ishizu A. Retinal vasculitis in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 58(7): 1244, 2019.
- 4) 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)* 58(7): 1293-1298, 2019.
- 5) Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, Tanemoto K, Hasegawa H, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, Miyata T, Yamada H, Yoshida A, Wada T, Inoue Y, Uchida HA, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, Shigematsu K, Suematsu E, Sueyoshi E, Sugihara T, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tsutsumino M, Dobashi H, Nakaoka Y, Nagasaka K, Maejima Y, Yoshifuji H, Watanabe Y, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamauchi-Takihara K, Murohara T, Momomura SI; JCS Joint Working Group. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome- Digest Version. *Circ J* 84(2): 299-359, 2020.
- 6) Asano Y, Matsumoto Y, Miyazaki T, Ishizu A, Morizane S, Hayashi K, Yamamura Y, Hiramatsu S, Miyawaki Y, Morishita M, Ohashi K, Watanabe H, Sunahori-Watanabe K, Kawabata T, Sada KE, Makino H, Wada J. Simultaneous Development of IgA Vasculitis and Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Mod Rheumatol Case Rep* (in press)
- 7) Ikeda T, Kawakami T, Arimura Y, Ishiguro N, Ishizu A, Ito F, Ito-Ihara T, Okiyama

N, Ono S, Suzuki K, Sugawara K, Seishima M, Kodera M, Tanaka M, Hasegawa M, Furukawa F, Yamaguchi Y, Yoshizaki A, Revised committee for guidelines for the management of vasculitis and vascular disorders of the Japanese Dermatological Association. Survey of Japanese dermatological vasculitis specialists on cases of cutaneous arteritis (cutaneous polyarteritis nodosa). J Dermatol (in press)

## 2. 学会発表

- 1) 宮崎龍彦, 小林一博, 久松憲治, 酒々井夏子, 松本宗和, 武曾惠理, 小川弥生, 中沢大悟, 石津明洋. OMAAV の上気道生検組織の組織学的パラメーターの萌芽的解析. 第 108 回日本病理学会総会, 東京, 2019.
- 2) 石津明洋. 血管炎病理診断のポイント. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 京都, 2019.
- 3) 益田紗季子, 野々川茉佑, 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 108 回日本病理学会総会, 東京, 2019.
- 4) 宮崎龍彦, 小林一博, 久松憲治, 酒々井夏子, 松本宗和, 武曾惠理, 小川弥生, 中沢大悟, 石津明洋, 原淵保明, 岸部 幹. OMAAV の上気道生検組織の組織学的パラメーターの解析. 第 24 回日本血管病理研究会, 下関, 2019.
- 5) 石津明洋, 外丸詩野, 田中 敏, 牧田啓史, 高橋 桂, 崎山信哉, 中村順一, 中谷資隆, 林下晶子, 渡部 拓, 大平 洋, 辻野一三. 末梢型肺動脈狭窄症を合併したもやもや病の一部検例. 第 24 回日本血管病理研究会, 下関, 2019.
- 6) 野々川茉佑, 鈴木玖風, 林 秀幸, 西端友香,

益田紗季子, 中沢大悟, 田中 敏, 外丸詩野, 石津明洋. MPO-ANCA 関連血管炎のモデル作製には native MPO が必要である. 第 25 回 MPO 研究会, 東京, 2019.

- 7) 川上民裕, 菊池彩翔, 宮部千恵, 池田高治, 高橋一夫, 西端友香, 益田紗季子, 竹内そら, 中沢大悟, 外丸詩野, 石津明洋. 抗 LAMP2 抗体と抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体の皮膚血管炎における関連と役割. 第 25 回 MPO 研究会, 東京, 2019.
- 8) 武曾惠理, 宇野賀津子, 猪原登志子, 遠藤知美, 安田みう子, 八木克己, 鈴木和男. 急速進行性糸球体腎炎を随伴する MPO-ANCA 関連血管炎の易感染性の検討. 第 25 回 MPO 研究会, 東京, 2019.

## H. 知的財産権の出願・登録

該当なし

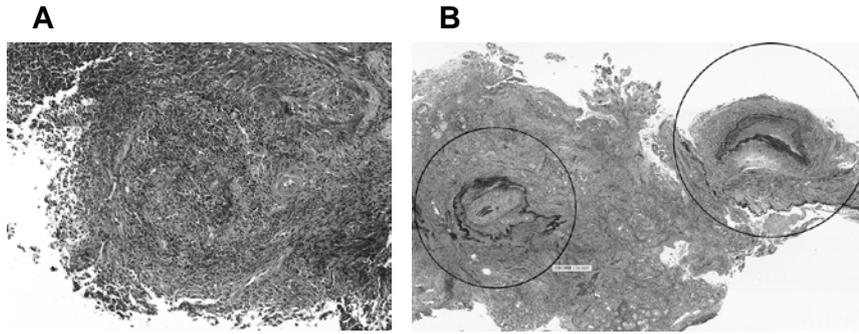


図1 AAV群とその他疾患群間で有意差(正の相関)が見られたパラメーターの代表的組織像 活動性筋性動静脈炎(A), 筋性動静脈の閉塞(B)

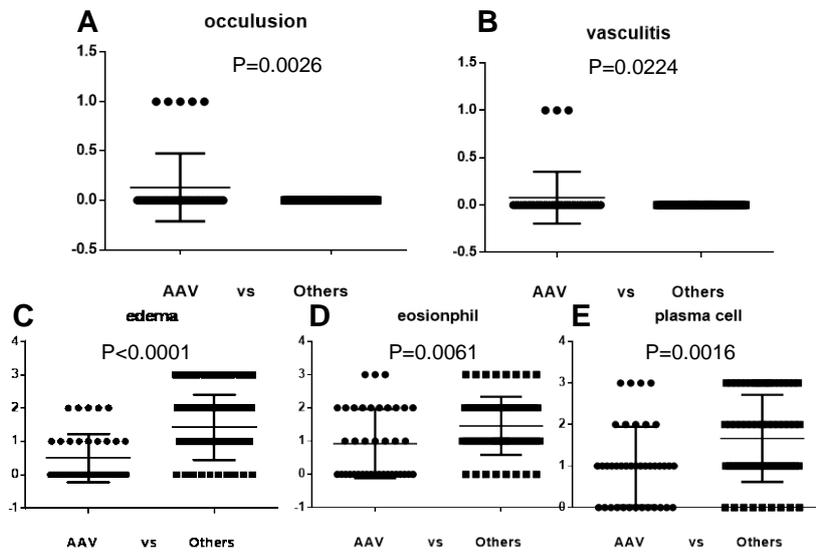


図2 1次解析で、AAV群とその他の疾患群の間で、筋性動・静脈の閉塞(A), 筋性動・静脈炎(B)、浮腫(C), 好酸球浸潤(D), 形質細胞浸潤(E)に有意差を認めた。

	All OMAAV	OMAAV Group 1	OMAAV Group 2
OMAAV	28 女 901111 1	28 女 901111 1	49 女 1303666 1.7
	49 女 1303666 1.7		55 男 804169 1
	55 男 804169 1		56 女 1501617 1
	56 女 1501617 1		56 男 1505641 1
	56 男 1505641 1	56 男 1505641 1	59 女 904735 1
	59 女 904735 1		59 男 1706581 1
	59 男 1706581 1	59 男 1706581 1	62 男 1404629 1.2
	62 男 1404629 1.2		63 男 1504163 1.2
	63 男 1504163 1.2	63 男 1504163 1.2	63 男 1600129 1
	63 男 1600129 1		64 男 1604597 1
	64 男 1604597 1	64 男 1604597 1	70 男 1303578 1
	70 男 1303578 1		73 女 1602178 1
	73 女 1602178 1	73 女 1602178 1	76 男 1300195 1
	76 男 1300195 1		81 女 1607788 1.2
	81 女 1607788 1.2	81 女 1607788 1.2	82 女 1504033 1
82 女 1504033 1		83 女 1400568 1	
83 女 1400568 1	83 女 1400568 1		
63.47059	63.375	63.55556	
Non-OMAAV	All nonOMAAV	nonOMAAV Group 1	nonOMAAV Group 2
	37 女 1704180 1	37 女 1704180 1	37 女 1704180 1
	38 男 1701397	38 男 1701397	
	53 女 804806 1	53 女 804806 1	
	56 女 701607 1.2		56 女 701607 1.2
	56 女 1606977 1	56 女 1606977 1	
	60 女 1604695 1		60 女 1604695 1
	64 女 1304181 1.2	64 女 1304181 1.2	
	64 女 1602085 3		64 女 1602085 3
	68 女 1505691 1	68 女 1505691 1	
	72 男 1705017 1.5	72 男 1705017 1.5	
	79 男 1606720 1		79 男 1606720 1
	58.81818 男3 女6	58.5 男2 女4	59.2 男1 女4

図3 OMAAVとnon-OMAAV AAV validateのためのgrouping

別添5

## IV. 刊行物一覽

別紙

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
磯部 光章	大型・中型血管炎の診断基準-新しい血管炎症候群	立石宇貴秀	「画像診断」Vol.39 No.2	学研メディカル秀潤社	東京	2019	146-153
藤元 昭一	C 免疫系、6.顕微鏡的多発血管炎	水澤 英洋	指定難病ペディア 2019	日本医師会	東京	2019	S158-160
藤元 昭一	血管炎に伴う腎症(ANCA 関連血管炎)	山縣 邦弘 南学 正臣	腎疾患・透析最新の治療	南江堂	東京	2020	170-173
川上民裕	Sweet 病の皮膚	神田隆	BRAIN and NERVE	医学書院	東京	2019	334-338
川上民裕	Palpable purpura/Livedo	宮地良樹	All About 皮膚科学	メディカルレビュー	東京	2019	68-69
宮部千恵、川上民裕	ANCA と ANCA 関連血管炎を基礎から固める	石黒直子	Monthly Book Derma	全日本病院出版会	東京	2019	27-32
川上民裕	血管炎・血管症	玉城 善史郎	小児科診療	診断と治療社	東京	2019	1578-1585
中村晃一郎、岩田洋平、浅井純、川上民裕、當深祐	皮膚粘膜病変分科会	水木信久、竹内正樹	ベーチェット病診療ガイドライン 2020	診断と治療社	東京	2020	54-74
川上民裕	単純性紫斑 老人性紫斑 ステロイド紫斑病	梶島 健治	今日の疾患辞典	株式会社プレジジョン	東京	2020	Web 対応
川上民裕	紫斑	梅林芳弘	今日の間診票 / 診断辞典	株式会社プレジジョン	東京	2020	397-401
川上民裕	紫斑	帆足 俊彦	皮膚症状から考える皮膚疾	南江堂	東京	2020	397-401

駒形嘉紀	多発血管炎性肉芽腫症	佐藤寿彦	Current Decision Support(今日	プレシジョン	東京	2019	
駒形嘉紀	多発血管炎性肉芽腫症	佐藤寿彦	Current Decision Support(今日	プレシジョン	東京	2019	
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	今日の治療指針	医学書院	東京	2019	866-868
杉原毅彦	巨細胞性動脈炎	小室一成	循環器症候群 第3版	日本臨床	東京都	2019	376-379
三浦健一郎、服部元史	慢性腎臓病	五十嵐隆	小児科診療ガイドライン—最新の診療指針—第4版	総合医学社	東京	2019	426-430
鈴木啓之	川崎病の急性期治療		小児コモン60疾患 実践的ガイドライン活用術	中山書店	東京	2019	31-36
中岡良和	高安動脈炎の病態とIL-6阻害療法	熊ノ郷淳	免疫・炎症病態×治療Update	南山堂	東京	2019	157-164
中岡良和	大型血管炎(高安動脈炎、巨細胞性動脈炎)	福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針 私はこう治療している2020	医学書院	東京	2020	885-887
南木敏宏	顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症	福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針 私はこう治療している2020年	医学書院	東京	2020	887-888
坂東政司	特発性肺線維症の治療ガイドライン UPDATE	門田淳一、弦間昭彦、西岡安彦	呼吸器疾患 最新の治療2019-2020	南江堂	東京	2019	25-29
坂東政司	特発性間質性肺炎	浦部晶夫、島田和幸、河合眞一	今日の処方 改訂第6版	南江堂	東京	2019	179-184
藤井 隆夫	13章 膠原病, その他の全身疾患. 9. 血管炎症候群(高安動脈炎, 顕微鏡的多発血管炎)	浦部 晶夫、島田 和幸、川合 眞一	今日の処方(改訂第6版)	南江堂	東京	2019	525-528

本間 栄 (分担)	間質性肺炎の急性増悪	福井次矢、 高木 誠、 小室一成	今日の治療指 針 2019	医学書院	東京	2019	p316-317
石田文昭、 本間 栄 (分担)	呼吸器疾患(慢性 閉塞性疾患、運動 誘発性喘息)	公益財団 法人 健 康・体力づ	健康運動指導 士養成講習会 テキスト	南江堂	東京	2019	p135-140
坂本 晋、 本間 栄 (分担)	ANCA 関連血管 炎における肺疾 患	門田淳一、 弦間昭彦、 西岡安彦 編	呼吸器疾患最 新の治療 2019-2020	南江堂	東京	2019	p346-348
本間 栄 (分担)	特発性間質性肺 炎	水澤英洋、 五十嵐 隆、北川泰 久、高橋和 久、弓倉	指定難病ペデ ィア 2019	日本医師 会	東京	2019	p194-196
本間 栄 (分担)	間質性肺炎にお ける可溶性 IL-2 受容体の臨床病 理学的意義に関	公益信託 「岡本敏 記念肺線 維症研究 基金」	公益信託「岡 本敏記念肺線 維症研究基 金」記念誌—	COSMIC	東京	2019	p22
坂本 晋、 本間 栄 (分担)	サルコイドーシ ス	診療ガイ ドライン UP TO	門脇 孝、小 室一成、宮地 良樹 監修	メディカ ルレビュー ー社	東京	2020	p649-654

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
Akimoto Y, Yan K, Mouriura Y, Tsumoto H, Toda T, Fukutomi T, Sugahara D, Kudo A, Arai T, Chiba Y, Kaname S, et al.	O-GlcNAcylation and phosphorylation of $\beta$ -actin serine199 in diabetic nephropathy.	Am J Physiol Renal Physiol	317	1359-1374	2019
Ito S, Hidaka Y, Inoue N, Kaname S, Kato H, Matsumoto M, Miyakawa Y, Mizuno M, Okada H, Shimono A, Matsuda T, Maruyama S, Fujimura Y, Nangaku M, Kagami S	Safety and effectiveness of eculizumab for pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance.	Clin Exp Nephrol	23	112-121	2019
Higashihara E, Yamamoto K, Kaname S, Ikegawa T, Tanbo M, Yamaguchi T, Shigemori K, Miyazaki I, Yokoyama K, Nutahara K	Age- and height-adjusted total kidney volume growth rate in autosomal dominant polycystic kidney disease.	Clin Exp Nephrol	23	100-111	2019
Fukuoka K, Miyamoto A, Ozawa Y, Ikegaya N, Maesono T, Komagata Y, Kaname S, Arimura Y	Adult-onset Still's disease-like manifestation accompanying cancer recurrence after long-term remission.	Mod Rheumatol	29	704-707	2019
Kato H, Miyakawa Y, Hidaka Y, Inoue N, Ito S, Kagami S, Kaname S, Matsumoto M, Mizuno M, Matsuda T, Shimono A, Maruyama S, Fujimura Y, Nangaku M, Okada H	Safety and effectiveness of eculizumab for adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance.	Clin Exp Nephrol	23	65-75	2019
Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, et al.; JCS Joint Working Group	JCS2017 Guideline for Management of Vasculitis Syndrome.	Circulation J	84	299-359	2020

Morita S, Nakamaru Y, Nakazawa D, Suzuki M, Hoshino K, Fukuda A, Hattanda F, Kusunoki-Watanabe K, Tomaru U, <u>Ishizu A</u> , 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
Tomaru U, Konno S, Miyajima S, Kimoto R, Onodera M, Kiuchi S, Murata S, <u>Ishizu A</u> , Kasahara M.	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
Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, <u>Ishizu A</u> .	Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis.	Nat Rev Rheumatol	15(2)	91-101	2019
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, <u>Ishizu A</u> , 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

Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Nergui M, Jia X, Cui Z, Zhao MH, Nakabayashi K, <u>Ishizu A.</u>	Epitope recognized by anti-glomerular basement membrane (GBM) antibody in a patient with repeated relapse of anti-GBM disease.	Exp Mol Pathol	107	165-170	2019
Kawauchi M, Watanabe T, Hattori T, Suzuki A, <u>Ishizu A</u> , Jodo S.	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis mimicking peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified.	Sand J Rheumatol	48(2)	171-172	2019
Masuda S, Nonokawa M, Futamata E, Nishibata Y, Iwasaki S, Tsuji T, Hatanaka Y, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Kawakami T, Atsumi T, <u>Ishizu A.</u>	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
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, <u>Ishizu A</u> , Tsuboi N, Usui J, Sada KE, Honma S.	Chest high-resolution CT findings of microscopic polyangiitis: a Japanese first nationwide prospective cohort study.	AJR Am J Roentgenol	213	104-114	2019
Watanabe-Kusunoki K, Abe N, Nakazawa D, Karino K, Hattanda F, Fujieda Y, Nishio S, Yasuda S, <u>Ishizu A</u> , Atsumi T.	A case report dysregulated neutrophil extracellular traps in a patient with propylthiouracil-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.	Medicine (Baltimore)	98(17)	e15328	2019

Watanabe T, Marumo Y, <u>Ishizu A.</u>	Retinal vasculitis in primary Sjögren's syndrome.	Rheumatology (Oxford)	58(7)	1244	2019
Hattanda F, Nakazawa D, Watanabe-Kusunoki K, Kusunoki Y, Shida H, Masuda S, Nishio S, Tomaru U, Atsumi T, <u>Ishizu A.</u>	The presence of anti-neutrophil extracellular trap antibody in patients with microscopic polyangiitis.	Rheumatology (Oxford)	58(7)	1293-1298	2019
Nonokawa M, Suzuki K, Hayashi H, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, <u>Ishizu A.</u>	Native myeloperoxidase is required to make the experimental vasculitis model.	Arthritis Res Ther	21(1)	296	2019
Takahashi K, Nakamura J, Sakiyama S, Nakaya T, Sato T, Watanabe T, Ohira H, Makita K, Tomaru U, <u>Ishizu A.</u> , Tsujino I.	A histopathological report of a 16-year-old male with peripheral pulmonary artery stenosis and Moyamoya disease with a homozygous RNF213 mutation.	Respir Med Case Rep	29	100977	2019
川上民裕, 有村義宏, 池田高治, 石黒直子, 石津明洋, 伊藤吹夕, 猪原登志子, 沖山奈緒子, 小野さち子, 鈴木和男, 菅原弘二, 清島真理子, 小寺雅也, 田中麻衣子, 長谷川稔, 古川福実, 山口由衣, 吉崎 歩, 日本皮膚科学会 新血管炎・血管障害診療ガイドライン改訂委員会.	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.	日本皮膚科学会雑誌	129(9)	1901-1907	2019

Isobe M, Amano K, Arimura Y, <u>Ishizu A</u> , Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, Tanemoto K, Hasegawa H, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, Miyata T, Yamada H, Yoshida A, Wada T, Inoue Y, Uchida HA, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, Shigematsu K, Suematsu E, Sueyoshi E, Sugihara T, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tsutsumino M, Dobashi H, Nakaoka Y, Nagasaka K, Maejima Y, Yoshifuji H, Watanabe Y, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamauchi-Takahara K, Murohara T, Momomura SI; JCS Joint Working Group.	<u>JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome-Digest Version.</u>	Circ J	84(2)	299-359	2020
Watanabe-Kusunoki K, Nakazawa D, Kusunoki Y, Kudo T, Hattanda F, Nishio S, Masuda S, Tomaru U, Kondo T, Atsumi T, <u>Ishizu A</u> .	Recombinant thrombomodulin ameliorates autoimmune vasculitis via immune response regulation and tissue injury protection.	J Autoimmun	108	102390	2020
Uozumi R, Iguchi R, Masuda S, Nishibata Y, Nakazawa D, Tomaru U, <u>Ishizu A</u> .	Pharmaceutical immunoglobulins reduce neutrophil extracellular trap formation and ameliorate the development of MPO-ANCA- associated vasculitis.	Mod Rheumatol	in press		

<p>Asano Y, <u>Matsumoto</u> Y, <u>Miyazaki</u> T, <u>Ishizu</u> A, <u>Morizane</u> S, <u>Hayashi</u> K, <u>Yamamura</u> Y, <u>Hiramatsu</u> S, <u>Miyawaki</u> Y, <u>Morishita</u> M, <u>Ohashi</u> K, <u>Watanabe</u> H, <u>Sunahori-Watanabe</u> K, <u>Kawabata</u> T, <u>Sada</u> KE, <u>Makino</u> H, <u>Wada</u> J.</p>	<p>Simultaneous development of IgA vasculitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.</p>	<p>Mod Rheumatol Case Rep</p>	<p>in press</p>		
<p>Kawakami T, Kikuchi A, Miyabe C, Ikeda T, Takeuchi S, Tamura Y, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, <u>Ishizu</u> A.</p>	<p>Relationship between lysosomal-associated membrane protein-2 and anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibody in pathogenesis of cutaneous vasculitis.</p>	<p>Clin Exp Rheumatol</p>	<p>in press</p>		
<p>Ikeda T, Kawakami T, Arimura Y, Ishiguro N, <u>Ishizu</u> A, Ito F, Ito-Ihara T, Okiyama N, Ono S, Suzuki K, Sugawara K, Seishima M, Kodera M, Tanaka M, Hasegawa M, Furukawa F, Yamaguchi Y, Yoshizaki A, Revised committee for guidelines for the management of vasculitis and vascular disorders of the Japanese Dermatological Association.</p>	<p>Survey of Japanese dermatological vasculitis specialists on cases of cutaneous arteritis (cutaneous polyarteritis nodosa).</p>	<p>J Dermatol</p>	<p>in press</p>		<p>2020年</p>

Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Puechal X, Fujimoto S, Hawley CM, Khalidi N, Floßmann O, Wald R, Girard LP, Levin A, Gregorini G, Harper L, Clark WF, Pagnoux C, Specks U, Smyth L, Vladimir Tesar V, Ito-Ihara T, de Zoysa JR, Szczeklik W, Flores-Suarez LF, Carette S, Guillevin L, Pusey CD, Casian AL, Brezina B, Mazzetti A, McAlear CA, Broadhurst E, Reidlinger D, Mehta S, Ives N, Jayne DRW, for the PEXIVAS Investigators	Plasma exchange and glucocorticoids for severe ANCA-associated vasculitis	N Engl J Med	382	622-631	2020年
Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, Tanemoto K, Hasegawa H, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, Miyata T, Yamada H, Yoshida A, Wada T, Inoue Y, Uchida HA, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, Shigematsu K, Suematsu E, Sueyoshi E, Sugihara T, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tsubsumino M, Dobashi H, Nakaoka Y, Nagasaka K, Maejima Y, Yoshifuji H, Watanabe Y, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamauchi-Takahara K, Murohara T, Momomura SI; JCS Joint Working Group	JCS 2017 Guideline on Management of Vascularitis Syndrome - Digest Version	Circ J	84	299-359	2020年

<p>Watanabe H, Sada KE, Matsumoto Y, Harigai M, Amano K, Fujimoto S, Dobashi H, Yuzawa Y, Yamagata K, Muso E, Arimura Y, Makino H</p>	<p>Rationale of concomitant cyclophosphamide for remission-induction in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A propensity score-matched analysis of two nationwide prospective cohort studies</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>doi: 10.1080/14397595</p>	<p>1-9</p>	<p>2020年</p>
<p>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, Matsuoka 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.</p>	<p>Histopathological classification of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a nationwide Japanese prospective 2-year follow-up cohort study</p>	<p>Clin Exp Nephrol</p>	<p>23(3)</p>	<p>387-394</p>	<p>2019</p>

Isohe M, <u>Amano K</u> , Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, Tanemoto K, Hasegawa H, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, Miyata T, Yamada H, Yoshida A, Wada T, Inoue Y, Uchida HA, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, Shigematsu K, Suematsu E, Sueyoshi E, Sugihara T, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tsutsumino M, Dobashi H, Nakaoka Y, Nagasaka K, Maejima Y, Yoshifuji H, Watanabe Y, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamauchi-Takihira K, Murohata T, Momomura SI; JCS Jpint Working Group.	JCS 2017 guideline on management of vasculitis syndrome. Circ J 2020; 84: 299-359	Circ J	84(2)	299-359	2020
石井智徳	大型血管炎に対するトリニゾマブ療法	リウマチ科	61 (4)	331-	2019
石井智徳	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	JOHNS (ジョンズ)	36 (3)		2020
猪原 登志子.	抗好中球細胞質抗体の測定に関する国際コンセンサス.	リウマチ科	273-281	62(3)	2019
Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, . . . ., <u>Ito-Ihara T</u> , . . . .Jayne DRW; PEXIVAS Investigators.	Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis.	N Engl J Med.	382(7)	622-631	2020

内田治仁、松本佳則	JAK阻害薬による血管炎治療の可能性	リウマチ科	第62巻第5号	451-456	2019
Miyabe C, Miyabe Y, Bricio-Moreno L, Lian J, Rahimi RA, Miura NN, Ohno N, Iwakura Y, Kawakami T, Luster AD.	Dectin-2-induced CCL2 production in tissue-resident macrophages ignites cardiac arteritis.	J Clin Invest.	6(130)	3610-3624	2019
Masuda S, Nonokawa M, Futamata E, Nishibata Y, Iwasaki S, Tsuji T, 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
Akino S, Ohashi H, Okano T, Takeuchi S, Kawakami T, Soma Y, Kadono T.	Sudden elevation of plasma D-dimer levels induced by the combination therapy of dabrafenib and trametinib: Report of two cases.	J Dermatol.	46(4)	358-360	2019
Nakamura K, Iwata Y, Asai J, Kawakami T, Tsunemi Y, Takeuchi M, Mizuki N, Kikuchi F. Members of the Consensus Conference on Treatment of Skin and Mucosal Lesions	Guidelines for the treatment of skin and mucosal lesions in Behçet's disease: A secondary publication.	J Dermatol.	47(3)	223-235	2020

Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, Tanemoto K, Hasegawa H, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, Miyata T, Yamada H, Yoshida A, Wada T, Inoue Y, Uchida HA, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, Shigematsu K, Suematsu E, Sueyoshi E, Sugihara T, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tatsumino M, Dobashi H, Nakaoka Y, Nagasaka K, Maejima Y, Yoshifuji H, Watanabe Y, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamauchi-Takihara K, Murohara T, Momomura SI.	JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome.	Circulation Journal	84(2)	299-359	2020
松本幸男、竹内そら、川上民裕、相馬良直、門野岳史、後藤隆子.	体幹および大腿に生じた炎症性局面型皮膚動脈炎の1例	皮膚科の臨床	61(4)	457-460	2019
林貴大、木村暢佑、藤村友美、前田由可子、中森いつみ、関屋朱音、石塚潤、赤杉和宏、大封智雄、美馬隆宏、樋口嘉久、廣田常夫、川上民裕.	ミゾリビンとコルヒチンの併用療法が紫斑に有効であった慢性IgA血管炎	小児内科	51(5)	767-770	2019
川上民裕、有村義宏、池田高治、石黒直子、石津明洋、伊藤吹夕、猪原登志子、沖山奈緒子、小野さち子、鈴木和男、菅原弘二、清島真理子、小寺雅也、田中麻衣子、長谷川稔、古川福実、山口中衣、古崎歩	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	日本皮膚科学会雑誌	129(9)	1901-1907	2019

Kobayashi M, Matsumoto Y, Ohya M, Harada K, <u>Kanno H</u>	Histological and immunohistochemical evaluation of infiltrating inflammatory cells in Kawasaki disease arteritis lesions.	Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.			in press
<u>菅野祐幸</u>	専門医が知っておくべき関節リウマチの病理	臨床リウマチ	31(4)	271-274	2019
<u>菅野祐幸</u>	中枢神経系の血管炎の病理-特集 I 血管炎症候群と神経障害	脳神経内科	91(3)	301-305	2019
宮平鷹揚、中村昭則、武井洋一、大原慎司、 <u>菅野祐幸</u>	筋痛を主症状とし筋性検にて診断したANCA陰性の顕微鏡的血管炎の1例	脳神経内科	91(1)	117-121	2019
Takenaka K, Minami T, Yoshihashi Y, Hirata S, Kimura Y, Kono H	Decrease in MPO-ANCA after administration of benralizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.	Allergology international	68巻 4号	539~540	2019. 10
富塚 崇史, 河野 肇	【全身性疾患と腎臓】(第1章)膠原病、血管炎、自己免疫疾患 結節性多発動脈炎・リウマチ 専門医の視点より	腎と透析	86	62 - 65	2019. 6
Kitazawa T, Seo K, Yoshino Y, Asako K, Kikuchi H, Kono H, Ota Y	Efficacies of atovaquone, pentamidine, and trimethoprim/sulfamethoxazole for the prevention of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with connective tissue diseases.	Journal of infection and chemotherapy	25巻 5号	351~354	2019. 5
Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, et.al. on behalf of the JCS Joint Working Group	JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome	Circulation Journal	84	299-359	2020

Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, et.al. on behalf of the JCS Joint Working Group	JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome	Circulation Journal	84	299-359	2020
Yamagami Y, Saeki K, Tai Y, Maegawa T, Iwamoto J, Kataoka H, et al.	Objectively measured physical activity relates to night-time blood pressure in older adults: cross-sectional analysis in the HEIJO-KYO cohort. J Hypertens. J Hypertens.	J Hypertens.	38	649-55	2020
Nishi T, Saeki K, Miyata K, Yoshikawa T, Ueda T, Kurumatani N, et al.	Effects of Cataract Surgery on Melatonin Secretion in Adults 60 Years and Older: A Randomized Clinical Trial.	JAMA Ophthalmol.		Epub ahead of print	2020
Tomioka K, Kurumatani N, Saeki K.	The Association Between Education and Smoking Prevalence, Independent of Occupation: A Nationally Representative Survey in Japan.	J Epidemiol.	30	136-42	2020
Kataoka H, Saeki K, Yamagami Y, Sugie K, Obayashi K.	Quantitative associations between objective sleep measures and early-morning mobility in Parkinson's disease: cross-sectional analysis of the PHASE study.	Sleep.	43	Epub ahead of print	2020
Obayashi K, Yamagami Y, Kurumatani N, Saeki K.	Bedroom lighting environment and incident diabetes mellitus: a longitudinal study of the HEIJO-KYO cohort.	Sleep Med.	65	1-3	2020
Yoshikawa T, Obayashi K, Miyata K, Ueda T, Kurumatani N, Saeki K, et al.	Association between glaucomatous optic disc and depressive symptoms independent of light exposure profiles: a cross-sectional study of the HEIJO-KYO cohort.	Brit J Ophthalmol.	103(8)	1119-22.	2019
Tai Y, Saeki K, Yamagami Y, Yoshimoto K, Kurumatani N, Nishio K, et al.	Association between timing of hot water bathing before bedtime and night-/sleep-time blood pressure and dipping in the elderly: a longitudinal analysis for repeated measurements in home settings.	Chronobiol Int.	36(12)	1714-22	2019
Obayashi K, Yamagami Y, Tatsumi S, Kurumatani N, Saeki K.	Indoor light pollution and progression of carotid atherosclerosis: A longitudinal study of the HEIJO-KYO cohort.	Environ Int.	33(Pt B)	1105184	2019

Obayashi K, Yamagami Y, Kurumatani N, <u>Saeki K.</u>	Bedroom lighting environment and incident diabetes mellitus: a longitudinal study of the HEIJO-KYO cohort.	Sleep medicine.	65	1-3	2019
Komatsu M, Obayashi K, Tomioka K, Morikawa M, Jojima N, Okamoto N, <u>Saeki K.</u> , et al.	The interaction effect between physical and cultural leisure activities on the subsequent decline of instrumental ADL: the Fujiwara-kyo study.	Environ Health Prev Med.	71	24	2019
Iwamoto J, <u>Saeki K.</u> , Kobayashi M, Yamagami Y, Yoshida O, Kurumatani N, et al.	Lower Incidence of In-Hospital Falls in Patients Hospitalized in Window Beds Than Nonwindow Beds.	J Am Med Dir Assoc.		Epub ahead of print	2019
Tomioka K, Kurumatani N, <u>Saeki K.</u>	Older Adult Males Who Worked at Small-Size Workplaces Have an Increased Risk of Decline in Instrumental Activities of Daily Living: A Community-Based Prospective Study.	J Epidemiol.	29	407-13.	2019
Tomioka K, Kurumatani N, <u>Saeki K.</u>	Association between housing tenure and self-rated health in Japan: Findings from a nationwide cross-sectional survey.	PLoS One.	14	e0224821.	2019

<p>Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Konomori K, Takahashi K, Tanemoto K, Hasegawa H, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, Miyata T, Yamada H, Yoshida A, Wada T, Inoue Y, Uchida HA, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, Shigematsu K, Suematsu E, Sueyoshi E, Sugihara T, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tatsutsumino M, Dobashi H, Nakaoka Y, Nagasaka K, Maejima Y, Yoshifuji H, Watanabe Y, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamauchi-Takihara K, Murohara T, Momomura SI; JCS Joint Working Group.</p>	<p>JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome - Digest Version.</p>	<p>Circ J.</p>	<p>84(2)</p>	<p>299-359</p>	<p>2020</p>
<p>Watanabe H, Sada KE, Matsumoto Y, Harigai M, Amano K, Fujimoto S, Dobashi H, Yuzawa Y, Yamagata K, Muso E, Arimura Y, Makino H.</p>	<p>Rationale of concomitant cyclophosphamide for remission-induction in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A propensity score-matched analysis of two nationwide prospective cohort studies.</p>	<p>Mod Rheumatol.</p>		<p>1-9</p>	<p>2020</p>

<p>Yokoyama N, Kawasaki A, Matsushita T, Furukawa H, Kondo Y, Hirano F, Sada E, Matsumoto I, Kusaoi M, Amano H, Nagao S, Setoguchi K, Nagai T, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Matsui T, Okamoto A, Chiba N, Sueematsu E, Ohno S, Katayama M, Migita K, Kono H, Hasegawa M, Kobayashi S, Yamada H, Nagasaka K, Sugihara T, Yamagata K, Ozaki S, Tamura N, Takasaki Y, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Sato S, Sumida T, Tohma S, Takehara K, Tsuchiya N.</p>	<p>Association of NCF1 polymorphism with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis but not with ANCA-associated vasculitis in a Japanese population.</p>	<p>Sci Rep.</p>	<p>9 (1)</p>	<p>16366</p>	<p>2019</p>
<p>Morishita M, Sada E, Matsumoto Y, Hayashi K, Asano Y, Hiramatsu Asano S, Ohashi K, Miyawaki Y, Katsuyama E, Watanabe H, Kawabata T, Wada J.</p>	<p>Risk factors for cytomegalovirus infection in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.</p>	<p>PLoS One</p>	<p>14 (7)</p>	<p>E0218705</p>	<p>2019</p>

<p>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 KE, Homma S; for Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis and</p>	<p>Chest High-Resolution CT Findings of Microscopic Polyangiitis: A Japanese First Nationwide Prospective Cohort Study.</p>	<p>Am J Roentgenol.</p>		<p>1-11</p>	<p>2019</p>
<p>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</p>	<p>Association of MUC5B promoter polymorphism with interstitial lung disease in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.</p>	<p>Ann Rheum Dis.</p>	<p>78(8)</p>	<p>1144-1146</p>	<p>2019</p>

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	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
新納宏昭	巨細胞性動脈炎のメタ解析	リウマチ科	第62巻	287-293	2019
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, Niino 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.	9	688	2019
Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, Ishii T, Ooka S, Niino H, Tamura N, Banno S, Yoshifuji H, Sakata Y, Kawakami A, Atsumi T, Furuta S, Kohsaka H, Suzuki K, Hara R, Maejima Y, Tsukamoto H, Takasaki Y,	Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study.	Rheumatology (Oxford).	pii: kez630. doi:10.1093/rheumatology/kez630. [Epub ahead of print]		2020 Jan 17

Yokoyama N, Kawasaki A, Matsushita T, Nagasaka K, Tsuchiya N, et al.	Association of NCF1 polymorphism with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis but not with ANCA-associated vasculitis in a Japanese population.	Sci Rep.	9	16366	2019
Namba N, Kawasaki A, Sada KE, Hirano F, Kobayashi S, Yamada H, Sugihara T(12番目) et al.	Association of MUC5B promoter polymorphism with interstitial lung disease in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.	Ann Rheum Dis.	78	1144	2019
Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Sugihara T(34番目), et al;JCS Joint	JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome - Digest Version.	Circ J.	84	299-359	2020
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.	23	573-575	2019
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

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 KE, Homma S; for Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.	Chest High-Resolution CT Findings of Microscopic Polyangiitis: A Japanese First Nationwide Prospective Cohort Study.	Am J Roentgenol.	213	104-114	2019
Miyamae T, Tani Y, Kishi T, Yamanaka H, Singh G.	Updated version of Japanese Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ).	Mod Rheumatol.	19	1-5	2019
Nagasawa T, Miura K, Kaneko N, Yabuuchi T, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Hisanano M, <u>Hattori M</u> :	Long-term outcome of renal transplantation in childhood-onset anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.	Pediatric Transplantation	doi.org/10.1111/petr.13656		2019
Nakashima Y, Sakai Y, Mizuno Y, Furuno K, Hirono K, Takatsuki S, <u>Suzuki H</u> , et al.	Lipidomics links oxidized phosphatidylcholines and coronary arteritis in Kawasaki disease.	Cardiovasc Res.	doi: 10.1093/cvr/cvz305		2019
Oharaseki T, Yokouchi Y, Enomoto Y, Sato W, Ishibashi K, Miura N, Ohno N, <u>Takahashi K</u> .	Recognition of alpha-mannan by dectin 2 is essential for onset of Kawasaki disease-like murine vasculitis induced by Candida albicans cell-wall polysaccharide	Mod Rheumatol	29	1-8	2019

Takeshita M, Suzuki K, Kondo Y, Morita R, Okuzono Y, Kogama K, Kassai Y, Gamo K, Takiguchi M, Kurisu R, Mototani H, Ebisuno Y, Yoshimura A, Takeuchi T.	Multi-dimensional analysis identified rheumatoid arthritis-driving pathway in human T cell.	Ann Rheum Dis.	78(10)	1346-1356	2019
Yajima N, Tsujimoto Y, Fukuma S, Sada KE, Shimizu S, Niihata K, Takahashi R, Asano Y, Azuma T, Kameda H, Kuwana M, Kohsaka H, Sugiura-Ogasawara M, Suzuki K, Takeuchi T, Tanaka Y, Tamura N, Matsui T, Mimori T, Fukuhara S, Atsumi T.	The development of quality indicators for systemic lupus erythematosus using electronic health data: A modified RAND appropriateness method. Mod Rheumatol.	Mod Rheumatol.	26	1月7日	2019
Matsumoto K, Suzuki K, Yoshimoto K, Seki N, Tsujimoto H, Chiba K, Takeuchi T.	Significant association between clinical and genetic and phenotypes in patients with ANCA-associated vasculitis.	Rheumatology (Oxford)	59(3)	545-553	2020
Tokuhira M, Saito S, Suzuki K, Higashi M, Momose S, Shimizu T, Mori T, Kimura Y, Amano K, Okamoto S, Takeuchi T, Tamaru JI, Kizaki M.	Clinicopathological analysis of clinical methotrexate-related lymphoproliferative disorders.	Leuk Lymphoma.	5	1月8日	2019
Akiyama M, Suzuki K, Kaneko Y, Takeuchi T.	IgG4-Related Disease: A Growing Appreciation of Follicular Helper T Cell Expansion.	Clin Transl Gastroenterol.	10(9)	e00076	2019
Takeshita M, Suzuki K, Kaneda Y, Yamane H, Ikeura K, Sato H, Kato S, Tsunoda K, Arase H, Takeuchi T.	Antigen-driven selection of antibodies against SSA, SSB and the centromere 'complex', including a novel antigen, MIS12 complex, in human salivary glands.	Ann Rheum Dis.	79(1)	150-158.	2020

Matsumoto K, Suzuki K, Yoshimoto K, Seki N, Tsujimoto H, Chiba K, Takeuchi T.	Significant association between clinical and genetic changes in peripheral blood mononuclear cell phenotype in large vessel vasculitis.	Arthritis Res Ther.	21(1)	304	2019
Harigai M, Winthrop K, Takeuchi T, Hsieh TY, Chen YM, Smolen JS, Burmester G, Walls C, Wu WS, Dickson C, Liao R, Genovese MC.	Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis.	RMD Open.	6(1)	e001095	2020
Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, McInnes IB, Sepriano A, van Vollenhoven RF, de Wit M, Aletaha D, Aringer M, Askling J, Balsa A, Boers M, den Broeder AA, Buch MH, Buttgereit F, Caporali R, Cardiel MH, De Cock D, Codreanu C, Cutolo M, Edwards CJ, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gossec L, Gottenberg JE, Hetland ML, Huizinga TWJ, Koloumas M, Li Z, Mariette X, Müller-Ladner U, Mysler EF, da Silva JAP, Poór G, Pope JE, Rubbert-Roth A, Ruyssen-Witrand A, Saag KG, Strangfeld A, Takeuchi T, Voshaar M, Westhovens R, van der Heijde D.	EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update	Ann Rheum Dis.		Pii: annrheumdis-2019-216655.	2020

<p>Takeuchi T, Tanaka Y, Tanaka S, Kawakami A, Iwasaki M, Katayama K, Rokuda M, Izutsu H, Ushijima S, Kaneko Y, Shiomi T, Yamada E, van der Heijde D.</p>	<p>Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III 27a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (RAJ4) in Japan.</p>	<p>Ann Rheum Dis.</p>	<p>78(10)</p>	<p>1305-1319.</p>	<p>2020</p>
<p>Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg JE, Mozaffarian N, Bartok B, Matzkies F, Gao J, Guo Y, Tasset C, Sundy JS, de Vlam K, Walker D, Takeuchi T</p>	<p>Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug</p>	<p>JAMA.</p>	<p>322(4)</p>	<p>315-325.</p>	<p>2019</p>

Mitsuaki Isobe, Koichi Amano, Yoshihiro Arimura, Akihiro Ishizu, Shuichi Ito, Shinya Kaname, Shigeto Kobayashi, Yoshinori Komagata, Issei Komuro, Kimihiro Komori, Kei Takahashi, <u>Kazuo Tanemoto,</u> Hitoshi Hasegawa, Masayoshi Harigai, Shouichi Fujimoto, Tatsuhiko Miyazaki, Tetsuro Miyata, Hidehiro Yamada, Akitoshi Yoshida, Takashi Wada, Yoshinori Inoue, Haruhito A. Uchida, Hideki Ota, Takahiro Okazaki, Mitsuho Onimaru, Tamihiro Kawakami, Reiko Kinouchi, Atsushi Kurata, Hisanori Kosuge, Ken-ei Sada, Kunihiro Shigematsu, Eiichi Suematsu, Eijun Sueyoshi, Takahiko Sugihara, Hitoshi Sugiyama, Mitsuhiro Takeno, Naoto Tamura,	JCS 2017 Guideline of n Management of Vascul litis Syndrome - Dige st Version -	Circulation Journal	84(2)	299-359	2020
--	--	------------------------	-------	---------	------

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			
安倍能之、田村直人	血管炎症候群のupdate 結節性多発動脈炎 A DA deficiencyに関する最新の知見を含めて	リウマチ科	61(6)	530-536	
田村直人	全身性疾患と腎update (第1章) 膠原病、血管炎、自己免疫疾患 多発血管炎性肉芽腫症・リウマチ専門医の視点より	腎と透析	86	80-83	
Abe Y, Fujibayashi K, Nishizaki Y, Yanagisawa N, Nojiri S, Nakano S, Tada K, Yamaji K, Tamura N	Conventional-dose versus half-dose sulfamethoxazole-trimethoprim for the prophylaxis of pneumocystis pneumonia in patients with systemic rheumatic disease: A non-blind, randomized controlled trial	Acta Med Okayama	73(1)	85-89	
Abe Y, Yamaji K, Endo Y, Kusaoi M, Nakano S, Yang KS, Tada K, Tsuda H, Tamura N	Plasma exchange therapy to reduce mortality in japanese patients with diffuse alveolar hemorrhage and microscopic polyangiitis	Ther Apher Dia	24(2)	208-214	
Kawamoto T, Ogasawara M, Nakano S, Mutsuki Muramoto Y, Mutsushita M, Yamanaka K, Yamaji K, Tamura N	Diagnosis of giant cell arteritis by head-contrast three-dimensional computed tomography angiography: two case reports.	J Med Case Rep	13(1)	285	
Abe Y, Harada M, Tada K, Yamaji K, Tamura N	Elevated cerebrospinal fluid levels of total protein in patients with secondary central nervous system vasculitis and giant cell arteritis.	Mod Rheumatol	24	1-6	

Yokoyama N, Kawasaki A, Matsushita T, Furukawa H, Kondo Y, Hirano F, Sada K, Matsumoto I, Kusaoki M, Amano H, Nagaoka S, Setoguchi K, Nagai T, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Matsui T, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Ohno S, Katayama M, Migita K, Kono H, Hasegawa M, Kobayashi S, Yamada H, Nagasaka K, Sugihara T, Yamagata K, Ozaki S, Tamura N, Takasaki Y, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Sato S, Sumida T, Tohma S, Takehara K, Tsuchiya N	Association of NCF1 polymorphism with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis but not with ANCA-associated vasculitis in a Japanese population	Scientific Reports volume 9(1)		16366	
Yokoyama N, Kawasaki A, Matsushita T, Nagasaka K, Tsuchiya N, et al.	Association of NCF1 polymorphism with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis but not with ANCA-associated vasculitis in a Japanese population.	Sci Rep.	9	16366	2019
Namba N, Kawasaki A, Sada KE, Nagasaka K, Tsuchiya N, et al.	Association of MUC5B promoter polymorphism with interstitial lung disease in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.	Ann Rheum Dis.	78	1144	2019
Harigai M, Tsutsumino M, Takada H, Nagasaka K.	Molecular targeted therapies for microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis.	Korean J Intern Med.	34	492	2019
Isobe M, Amano K, Arimura Y, Nagasaka K, Momomura SI, et al; JCS Joint Working Group.	JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome - Digest Version.	Circ J.	84	299	2020

Park HS, Kim HZ, Park JS, Lee J, Lee SP, Kim H, Ahn CW, <u>Nakaoka Y</u> , Koh GY, Kang S.	Beta Cell-Derived Angiopoietin-1 Regulates Insulin Secretion and Glucose Homeostasis by Stabilizing Islet Microenvironment.	Diabetes	68(4)	774-786	2019年
<u>中岡良和.</u>	血管炎症候群.	日本医師会雑誌	148 (特別号 (2) )	S147-S150	2019年
<u>中岡良和.</u>	肺循環の動的恒常性と その破綻(肺動脈性高血 圧症の発症機構).	実験医学(増刊)	37 (7)	1062-1069	2019年
<u>中岡良和.</u>	高安動脈炎と巨細胞性 動脈炎	日本臨床	77 (3)	522-530	2019年
<u>中岡良和.</u>	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年
<u>Nakaoka Y</u> , Isobe M, Tanaka Y, Ishii T, O oka S, Niino H, Tamu ra N, Banno S, Yoshi fuji H, Sakata Y, Ka wakami A, Atsumi T, Furuta S, Kohsaka H, Suzuki K, Hara R, M aejima Y, Tsukamoto H, Takasaki Y, Yamas hita K, Okada N, Yam akido S, Takei S, Yo kota S, and Nishimot o N.	Long-term efficacy and safety of tocilizum ab in refractory Tak ayasu arteritis: final results of the rando mised controlled phas e 3 TAKT study.	Rheumatology (Oxford).			2020年

中岡良和.	血管炎性高血圧	日本臨牀 領域別症候群シ リーズNo.8 循環器症候群 (第3版)	IV	69-75	2020年
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 Jan
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)	119-29	2019
中山健夫	診療ガイドラインと Shared Decision Making.	あとととき	6	16-19	2020
中山健夫	診療ガイドラインとは何か:EBM、診療ガイドラインの歴史と定義、未来展望.	医学のあゆみ	272(6)	556-560	2020

Aika Suzuki, Susumu Sakamoto, Atsuko Kurosaki, Yasuyuki Kurihara, Keita Satoh, Yasuhide Usui, Toshihiro Nanki, Yoshihiro Arimura, Hirofumi Makino, Yasunori Okada, Masayoshi Harigai, Kunihiro Yamagata, Hitoshi Sugiyama, Hiroaki Dobashi, Akihiko Ishizu, Naotake Tsuboi, Joichi Usui, Ken-ei Sada, Sakae Homma, and for Japan Research Committee of Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.	Chest high-resolution CT findings of microscopic polyangiitis: A Japanese first nationwide prospective cohort study.	AJR Am. J. Roentgenol.	In press		
Chie Miyabe, Yoshiohige Miyabe, Jun Nagasaka, Noriko N. Miura, Naohito Ohno, Jerold Chun, Ryoji Tsuboi, Hiroshi Ueda, Masayuki Miyasaka, Nobuyuki Miyasaka, Toshihiro Nanki.	Abrogation of lysophosphatidic acid receptor 1 ameliorates murine vasculitis.	Arthritis Res. Ther.	21	191	2019
佐藤洋志、南木敏宏	血管炎症候群における分子標的薬の使い方。	臨床呼吸	3	e00074	2019
武森信暁・石崎淳・長谷川均	ANCA関連血管炎のプロテオミクス	炎症と免疫	28	3-8	2020
石崎淳、長谷川均	血管炎症候群	リウマチ科	63(1)	28-36	2020
Isobe M et al.	JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome - Digest Version.	Circ J.	84(2)	299-359	2020
岸部 幹、原渕保明	ANCA関連血管炎性中耳炎	臨床雑誌内科	124	1849-1852	2019

Mizushima Y, Karasawa T, Aizawa K, Kimura H, Watanabe S, Kamata R, Komada T, Mato N, Kasahara T, Koyama S, Bando M, Hagiwara K,	Inflammasome- Independent and Atypical Processing of IL-1 $\beta$ Contributes to Acid Aspiration- Induced Acute Lung Injury.	J Immunol	203	203-236	2019
Kurosaki F, Takemura T, Bando M, Kuroki T, Numao T, Moriyama H, Hagiwara K.	Progressive plasterer's pneumoconiosis complicated by fibrotic interstitial pneumonia: a case report.	BMC Pulm Med	19	6	2019
Yasutake M, Yukawa N, Iwahashi Y, Fujii moto M, Tabata K, M atsumiya R, Tanaka K, and <u>Fujii T.</u>	Hypertrophic pachymen ingitis and subdural haematoma in an otiti s media with ANCA-ass ociated vasculitis pa tient successfully tr eated with intravenou s cyclophosphamide.	Mod Rheumatol Case Reports	3	134-138	2019
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	2019

<p>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</p>	<p>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.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>29(1)</p>	<p>119-129</p>	<p>2019</p>
<p>Namba N, Kawasaki A, Sada K, 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, On behalf of Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS)</p>	<p>Association of MUC5B promoter polymorphism with interstitial lung disease in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>0:1-2</p>	<p>doi:10.1136/annrheumdis-2018-214263</p>	<p>2019</p>

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,	Chest high-resolution CT findings of microscopic polyangiitis: A Japanese first nationwide prospective cohort study.	AJR	213	104-114	2019
Koyama K, Goto H, Morizumi S, Kagawa K, Nishimura H, Sato S, Kawano H, Toyoda Y, Ogawa H, Homma S, Nishioka Y	The Tyrosine Kinase Inhibitor TAS-115 Attenuates Bleomycin-Induced Lung Fibrosis in Mice.	Am J Respir Cell Mol Biol	60	478-487	2019
Kurosawa T, Miyoshi S, Yamazaki S, Nishina T, Mikami T, Oikawa A, Homma S, Nakano H	A murine model of acute lung injury identifies growth factors to promote tissue repair and their biomarkers.	Genes Cells	24	112-125	2019
Homma S, Usui Y, Suzuki A, Ito T, Sakamoto S, Kurosaki A, Kurihara Y, Sada k, Hrigai M	Difference in chest HRCT findings in relation to ANCA subtypes in ANCA-associated vasculitis.	Rheumatol	58	ii37	2019

Fujisawa T, Mori K, Mikamo M, Ohno T, Kataoka K, Sugimoto C, Kitamura H, Enomoto N, Egashira R, Sumikawa H, Iwasawa T, Matsushita S, Sugiura H, Hashisako M, Tanaka T, Terasaki Y, Kunugi S, Kitani M, Okuda R, Horiike Y, Enomoto Y, Yasui H, Hozumi H, Suzuki Y, Nakamura Y, Fukuoka J, Johkoh T, Kondoh Y, Ogura T, Inoue Y, Hasegawa Y, Ninase, Homma S and Suda T	Nationwide cloud-based integrated database of idiopathic interstitial pneumonias for multidisciplinary discussion.	Eur Respir J	53	1802243	2019
Isshiki T, Sakamoto S and Homma S	Therapeutic Role of Recombinant Human Soluble Thrombomodulin for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.	Medicina	55	172; doi:10.3390/medicina55050172	2019
Sugino K, Otsuka H, Matsumoto Y, Nakamura Y, Matsumoto K, Azuma Y, Makino T, Iyoda A, Shibuya K, Homma S	The role of video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis of interstitial lung disease .	SARCOIDOSIS VASCULITIS AND DIFFUSE LUNG DISEASES 2019	36 (2)	148-156	2019

Furukawa M, Ota H, Nakamura Y, Nihonyanagi Y, Tochigi N, Homma S	Neurofibromatosis type 1 associated malignant peripheral nerve sheath tumor carcinomatous pleurisy: an autopsy case.	Respirology Case Reports		e00463	2019
Watanabe K, Hishii H, Kiyomi F, Terasaki Y, Hebisawa A, Kawabata Y, Johkoh T, Sakai F, Kondoh Y, Inoue Y, Azuma A, Suda T, Ogura T, Inase N, Homma S, the Study Group on Diffuse Pulmonary	Criteria for the diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis A proposal.	Respiratory Investigation	57	312-320	2019
Isobe K, Issiki T, Sakamoto S, Sano G, Takai Y, Tochigi N, Homma S	Clinical importance of Bcl-2-like 11 deletion polymorphism in idiopathic pulmonary fibrosis.	J Thorac Dis		<a href="http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2019.07.25">http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2019.07.25</a>	2019
Sakamoto S, Shimizu H, Isshiki T, Kurosaki A, Homma S	Pharmacological treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective study of 88 patients.	SARCOIDOSIS VASCULITIS AND DIFFUSE LUNG DISEASES 2019	36 (3)	176-184	2019

Matsuyama H, Isshiki T, Chiba A, Yamaguchi T, Murayama G, Akasaka Y, Eishi Y, Sakamoto S, Homma S, Miyake S	Activation of mucosal-associated invariant t cells in the lungs of sarcoidosis patients.	Scientific Reports	9:13181	<a href="https://doi.org/10.1038/s41598-019-49903-6">https://doi.org/10.1038/s41598-019-49903-6</a>	2019
Keicho N, Hijikata M, Morimoto K, Homma S, Taguchi Y, Azuma A, Kudoh S	Primary ciliary dyskinesia caused by a large homozygous deletion including exons 1-4 of DRC1 in Japanese patients with recurrent sino-pulmonary infection.	Mol Genet Genomic Med		00 : e1033	2019
Nakano Y, Isobe K, Kobayashi H, Kaburaki K, Isshiki T, Sakamoto S, Takai Y, Naobumi Tochigi, Mikami T, Iyoda A, Homma S and Kishi K	Clinical importance of long non - coding RNA LINC00460 expression in EGFR - mutant lung adenocarcinoma.	INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY		DOI: 10.3892/ijco.2019.4919	2019

<p>Kondoh Y, Azuma A, Inoue Y, Ogura T, Sakamoto S, Tsushima K, Johkoh T, Fujimoto K, Ichikado K, Matsuzawa Y, Saito T, Kishi K, Tomii K, Sakamoto N, Aoshima M, Araya J, Izumi S, Arita M, Abe M, Yamauchi H, Shindoh J, Suda T, Okamoto M, Ebina M, Yamada Y, Tohda Y, Kawamura T, Taguchi Y, Ishii H, Hashimoto N, Abe30 S, Taniguchi H, Tagawa J, Bessho K, Yamamori N, Homma S</p>	<p>Thrombomodulin alfa for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized, Double- blind, Placebo- controlled Trial.</p>	<p>AJRCCM</p>		<p>in Press 2020 as 10.1164/re cm.201909- 18180C.</p>	<p>2019</p>
---	---	---------------	--	---	-------------

<p>Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Kono K, Takahashi K, Tanemoto K, Hasegawa H, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, Miyata T, Yamada H, Yoshida A, Wada T, Inoue Y, Uchida HA, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, Shigematsu K, Suematsu E, Sueyoshi E, Sugihara T, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tatsutsumino M, Dobashi H, Nakaoka Y, Nagasaka K, Maejima Y, Yoshifuji H, Watanabe Y, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamauchi-Takihara K, Murohara T, Momomura SI.</p>	<p>JCS Joint Working Group. JCS 2017 Guidelines on Management of Vasculitis Syndrome—Digest Version.</p>	<p>Circ J</p>	<p>82(2)</p>	<p>299-359</p>	<p>2020</p>
<p>Kobayashi K., Watanabe N., Oka T., Tomita H., Suzui N., Oumi Y., Hara A., Miyazaki T.</p>	<p>A case of lung adenocarcinoma complicated by pulmonary talcosis occurring in a patient employed in the confectionery industry.</p>	<p>Pathol. Int.</p>	<p>69(4)</p>	<p>229-234</p>	<p>2019</p>
<p>Isobe M, Amano K, Yoshifuji H, et al.</p>	<p>JCS Joint Working Group. JCS 2017 Guidelines on Management of Vasculitis Syndrome - Digest Version.</p>	<p>Circ J</p>	<p>24;84(2)</p>	<p>299-359 299-359 9</p>	<p>2020</p>

<p>Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, Ishii T, Ooka S, Niiro H, Takamura N, Banno S, Yoshifuji H, Sakata Y, Kawakami A, Atsumi T, Furuta S, Kohesaka H, Suzuki K, Harara R, Maejima Y, Takamoto H, Takasaki Y, Yamashita K, Okada N, Yamakido S, Takei S, Yokota S, Nishimoto N</p>	<p>Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study.</p>	<p>Rheumatology</p>	<p>0</p>	<p>1-8</p>	<p>2020</p>
<p>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.</p>	<p>2017 Clinical practice guidelines of the Japanese Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>29(1)</p>	<p>20-30</p>	<p>2019</p>
<p>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.</p>	<p>Histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a nationwide Japanese prospective 2-year follow-up cohort study.</p>	<p>Clin Exp Nephrol</p>	<p>23(3)</p>	<p>387-394</p>	<p>2019</p>

<p>Tran TTT, Hara A, Kitagawa K, Kitajima S, Toyama T, Iwata Y, Sakai N, Shimizu M, Kaneko S, Furuichi K, <u>Wada T.</u></p>	<p>Relationship between autoantibodies to erythropoietin receptor and renal outcome in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis</p>	<p>Biomarkers</p>	<p>25(2)</p>	<p>194-200</p>	<p>2020</p>
<p>Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, Tanemoto K, Hasegawa H, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, Miyata T, Yamada H, Yoshida A, <u>Wada T.</u> Inoue Y, Uchida HA, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, Shigematsu K, Suematsu E, Sueyoshi E, Sugihara T, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tsubumino M, Dobashi H, Nakaoka Y, Nagasaka K, Maejima Y, Yoshifuji H, Watanabe Y, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamauchi-Takahara K, Murohara T, Momomura SI; JCS Joint Working Group.</p>	<p>JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome - Digest Version.</p>	<p>Circ J</p>	<p>84(2)</p>	<p>299-359</p>	<p>2020</p>

## V. プログラム・抄録

# 令和元年度 第1回 血管炎関連2班合同班会議 プログラム

期日：令和元年6月28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 8:30-9:55  
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。  
\*受付は9:00から開始します。  
\*スライド受付は8:30から開始します。ご発表の先生は全体会議開始までにスライド受付を済ませてください。
  
2. 開会の辞 10:00-10:03

研究代表者 針谷正祥（東京女子医科大学）
  
3. 基調講演 10:03-10:20

厚生労働省 健康局難病対策課
  
4. 今年度の本研究班全体の活動計画 10:20-10:30

研究代表者 針谷正祥（東京女子医科大学）
  
5. 今年度の研究活動計画
  - 5-1 中小型血管炎臨床分科会 10:30-11:00

5-1-1. 中小型血管炎臨床分科会	要 伸也（20分）
5-1-2. AAVのQoL解析	勝又康弘（5分）
5-1-3. AAVの医療経済学的研究	田中榮一（5分）
  
  - 5-2. 大型血管炎臨床分科会 11:00-11:30

5-2-1. 大型血管炎臨床分科会	中岡良和（20分）
5-2-2. 大型血管炎全国疫学調査	根田直子（10分）
  
  - 5-3. 小児血管炎研究 11:30-11:40

伊藤秀一（10分）

- 5-4. 国際協力分科会 11:40-11:55  
藤元昭一 (15分)
- 5-5. 臨床病理分科会 11:55-12:10  
石津明洋 (15分)
- 5-6. 横断協力分科会 12:10-12:25  
高崎芳成 (15分)

6. 事務局からの連絡とお願い

12:25-12:30

～ お 昼 休 憩 ～

12:30-13:30

※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。

※各演題の発表時間には質疑 (10 分以下の演題は 1 分。それ以上の演題は 2 分) を含みます。質疑は手短かに、時間厳守でお願い致します。

## 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 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：令和元年度は、1) 2017年度までの研究班が作成した、診療ガイドライン(CPG)の普及による医療水準の向上、2) 国民・自治体・患者会等への血管炎診療情報提供による支援体制充実、3) 全国疫学調査、臨床調査個人票解析、コホート研究データ解析による血管炎診療の現状把握とアウトカムの評価、4) 中・小型血管炎の治療ガイド作成、5) 川崎病のCPG改訂、6) QOLおよび医療経済学的検討、7) 国際共同研究の進展、8) 診断上の未解決の病理学的課題の解明、9) 血管炎病理診断コンサルトの提供、10) 関連AMED班との共同研究による血管炎患者レジストリの開始と症例登録、11) 診断基準・重症度分類の検討、修正を行う。
- 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。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については、過去2年間の活動で期待される成果を概ね出すことができた。全国疫学調査、臨床調査個人票解析、コホート研究データ解析、各疾患の治療ガイド・診療ガイド作成、QOLおよび医療経済学的検討、診断上の未解決の病理学的課題の解明などの各研究課題の進捗により、上述の成果がさらに発展することが期待される。
- D. 結 論：三年度計画の三年目に当たり、研究成果を纏め上げ、各研究課題ならびに班全体の研究目的の達成をめざす。

## 5-1-1. 中小型血管炎臨床分科会

分科会会長：

要 伸也 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科学 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教室 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) 東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 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  
田村 直人(兼務) 順天堂大学大学院医学研究科 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医歯学総合研究科 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 東北医科薬科大学病院皮膚科 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 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学 教授  
井上 永介 聖マリアンナ医科大学医学教育文化部門(医学情報学) 教授  
遠藤 知美 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 副部長  
加藤 将 北海道大学病院内科Ⅱ 助教  
金子 修三 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 講師  
唐澤 一徳 東京女子医科大学第四内科(腎臓内科) 助教  
川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学共同専攻リウマチ・膠原病内科学分野 教授  
川嶋 聡子 杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科 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 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	県立広島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
辻本 康	協和会共立病院腎臓外来・透析センター 医員
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 腎臓・リウマチ科長
南郷 栄秀	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 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	金沢大学医歯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	東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座 講師
宮脇 義亜	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

- 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/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）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。小児血管炎も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も小児血管炎研究として取扱かっている。本分科会の研究目的は、これらの対象疾患について、厚労省診断基準、重症度分類、診療ガイドライン（clinical practice guideline, CPG）等の作成・モニタリングと評価・改訂・普及に資する研究を主体的に実施し、関連学会等の承認を得ることである。移行プログラム・紹介基準の作成に関する検討も行う。

B. 方法：各ワーキンググループおよび研究テーマごとに担当者を中心に活動を行っている。

	MPA/GPA	PAN	MRA	MRA	APS
責任者	本間呼吸	要腎リウ	田村リウ	田村リウ	渥美リウ
WGメンバー	岸部耳鼻	小寺皮膚	土橋リウ	土橋リウ	加藤リウ
	長坂リウ	中野小児	林リウ	林リウ	難波リウ
	駒形リウ	伊藤聡リウ	川上皮膚	川上皮膚	勝又リウ
	神田隆神経	南木リウ	坂東呼吸*	坂東呼吸*	村川リウ
	原腎臓	萩野リウ	小林神経	小林神経	奥リウ
	神田祥小児	池谷腎リウ			
		鈴木美神経			
		池田皮膚			
		石黒皮膚			
		田中麻皮膚			

- 1) AAV 診療ガイドラインの評価と改訂に向けた取り組み：MPA/GPA ワーキンググループを中心に、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、当分科会内では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る。具体的には、AAV 診療ガイドライン 2017 の改訂に向けたスコーピングサーチ（担当：原章規・長坂憲治先生）、AAV の QoL 解析（担当：勝又康弘先生）と AAV の医療経済学的研究（田中榮一先生担当）を進める。スコーピングサーチは、PubMed を用いて、2015 年以降に報告されている文献検索を行った。成人の MPA/ GPA を対象として行われたランダム化比較試験（RCT）および治療比較群のあるコホート研究を検索の対象とし、検索式で同定された文献について、2 名が独立して適格性の評価を行った。
- 2) AAV 以外の 4 つの指定難病の治療指針の作成：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 疾患を取り上げ、ワーキンググループ（WG）において、可及的に GRADE および Minds2014 の作成手順に準拠し、治療に特化した「治療の手引き」を作成中である。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ている
- 3) 臨床個票を用いた疫学研究：MPA/GPA, PAN, MRA の各疾患について、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、我が国の臨床実態を経年変化も含めて明らかにし、診断基準や診療指針の改訂・作成につなげる。

- 4) 指定難病の重症度分類、診断基準、ホームページの見直し：重症度分類は、指定難病全体の方針にしたがって進める予定である。診断基準の見直しは、臨床個票を用いた疫学研究などを参考にして今後進めてゆく。
- 5) 小児血管炎研究について：小児血管炎研究班（研究班長：高橋啓先生）において、中小型血管炎に属する AAV、PAN、川崎病のさまざまな横断的研究を行う（小児 AAV の実態調査、EGPA と PAN の「治療の手引き」作成への参画、川崎病の診断の手引きの改訂、小児 PAN 診断例のなかに含まれる ADA2 欠損の実態調査、その他の広報活動、など）。

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と改訂に向けた取り組み：

① AAV診療ガイドライン2017の改訂に向けたスコーピングサーチ：

AAV診療ガイドライン2017作成時に準じる検索式を用いて文献検索を行った結果、RCT候補として347文献が抽出された。ここから論文採用基準に基づいて評価を行った結果、16のRCTを選択した。治療ステージの内訳は、寛解導入療法5件、維持療法8件、導入療法+維持療法1件およびワクチン反応率の検討などその他2件であった。介入薬として、アザチオプリン、アバコパン、ベリムマブ、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、リツキシマブなどが使用されていることが判明した。この結果を、次回の改訂の基礎資料とする予定である。

② AAVのQoL解析およびAAVの医療経済学的研究：別項参照。

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、GPA, PAN, MRA, APS各疾患の診療指針作成WGの責任者（EGPA：天野、PAN：要、MRA：田村、APS：渥美/奥）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、アウトカムなどに関する共通の企画書を作成した。この結果を次回の改訂につなげてゆく。

その後、共通の基本方針に基づいて4つの各WGにおいて、治療に関する数個の暫定CQ案を作成後、日本図書館協会ないし各グループで文献検索式を設定した。続いて、検索によるヒット論文について一次スクリーニング、続いて選別論文について二次スクリーニングを行った。

2019年5月25日に治療の手引き推奨作成会議を開催し、エビデンスの確実性の評価方法と推奨作成手順を確認した。さらに各WGよりCQ1～2個について、エビデンスプロファイルとEvidence to Decisionテーブルの原案が発表され、討議のうえ、以下の点について合意形成がなされた。

- ・RCT と non-RCT はエビデンスプロファイルを分けて作成
- ・エビデンスの確実性の評価は RCT では high, non-RCT は low から開始すること

- ・エビデンスの确实性の評価（下げる5項目、あげる3項目）の基準と手順
- ・CQの内容と選択論文、推奨文の一致性
- ・比較研究がないCQの推奨作成法

今後は分科会ですべてのCQについてエビデンスプロファイルとEvidence to Decisionテーブル、および推奨案の発表を行い、最終調整を行う。さらに、それぞれについて各CQについて解説を加え、最終案とし、パブリックコメント、関連学会の承認を経て、今年度内に発刊する予定である。

- 3) 臨床個人調査表の疫学研究：MPA/GPA, PAN, MRAの各難病疾患について臨床調査個人票（臨床個票）のデータベースを解析することにより、我が国全体の疾患の臨床像（年齢・性別・罹患臓器・重症度など）と治療の実態が経年変化とともに明らかになりつつある。今後さらに解析を進め、診断基準や診療指針の改訂・作成につなげてゆく。
  - 4) 指定難病の重症度分類、診断基準、ホームページの見直し：難病ホームページの血管炎の記述を修正、更新した。重症度分類、診断基準については、準備が整い次第、進める方針である。
  - 5) 小児例について（詳細は小児研究班の抄録を参照）：
    - ① 2012年～2014年に行った小児AAVの全国調査（1701施設）の結果を報告予定である。
    - ② 『川崎病診断の手引き改訂第6版』が完成し、近日中に発刊予定である。EGPA, PANの『治療の手引き』では、小児例に対する治療についても言及することになり、各WGにおいて作成作業が進んでいる。
    - ③ ADA2欠損症の検討については、難病プラットフォームの収集項目を設定し、厚労省西小森班（自己炎症疾患）と共同研究計画が進行中である。
    - ④ 市民公開講座や関連学会にて小児血管炎の広報活動が複数開催された。
- 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、研究の継続性ととも、小児例を含めた研究体制の統合が図られている。指定難病4疾患（EGPA, PAN, MRA, APS）の「治療の手引き」発刊に向けた作業が着実に進行しており、同時に、発刊されたAAV診療ガイドライン2017の評価と改訂に向けた検討、臨床個人調査票のデータベースを用いた疫学的検証（疫学研究）が進んでいる。今後は各テーマについて、具体的な工程表に基づいた研究期間中での着実な実行が求められる。
- E. 結論：研究成果を通じて、CPGの普及・評価・適正化、血管炎および上記CPGに関する国民・自治体・患者会等への情報提供、血管炎CPGおよび重症度分類の関連学会での検討と承認が実現し、指定難病4疾患（EGPA, PAN, MRA, APS）の治療の手引き作成と臨床個人調査票の疫学的解析により、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。

## 5-1-2. 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<sup>®</sup>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。また、AAV のような慢性炎症性疾患は、患者が仕事ができるかどうかにも大きく影響する。AAV の管理は改善したが、いまだに病気のために欠勤や休業せざるをえない患者が大勢いる。また、報酬を伴う仕事に留まっている患者においても、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があるかもしれない。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、労働生産性の実態と併せて明らかにするとともに、これらと AAV の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) などとの相互の関連を検討することをおもな目的としている。
- 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、「仕事の生産性及び活動障害に関する質問票」（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。QoL 指標を日本人国民標準値と比較し、BVAS、VDI との関連を検討した。WPAI-GH の absenteeism（病気による欠勤や休業）と 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）を算出し、BVAS、VDI、EQ-5D との関連を検討した。

- C. 結 果： AAV 患者 92 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、GPA22 名、EGPA22 名、平均罹病期間 5.5 年、平均ステロイド内服量（プレドニゾロン換算）7.5 mg/日、平均 BVAS 3.6、平均 VDI 1.65 であった。平均 EQ-5D 値は 0.755 であり、年齢性別調整日本国民標準値と比較し、有意に ( $p < 0.01$ ) 低値であった。また、25 名 (27%) が就労しており、非就労者に比べて明らかに年齢が低かった ( $p < 0.01$ )。就労者において、WPAI の absenteeism (病気による欠勤や休業) は、平均 17%で、presenteesism (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。WPAI の absenteeism は、BVAS や EQ-5D の各値とは低～中等度相関していたが (各  $r = 0.24, -0.61$ )、VDI とは相関していなかった ( $r = 0.08$ )。また、WPAI の presenteesism は、BVAS、VDI、EQ-5D の各値とは低～中等度相関していた (各  $r = 0.39, 0.38, -0.58$ )。
- 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。日本人 AAV 患者において、疾病 (AAV)、および QoL 低下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：一般的 QoL 指標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。今後も継続してデータを収集、解析する予定である。

### 5-1-3. AAVの医療経済学的研究

研究分担者：

田中 栄一 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後の維持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：昨年度、大規模の診療データベースであるMedical Data Visionデータを用いた顕微鏡的多発血管炎（MPA）、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）、ANCA関連血管炎（AAV）における検討において、日本人AAVの入院寛解導入療法では、リツキシマブ（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にした。今回は、同じデータベースを用いて、寛解導入後の寛解維持についての検討を行う。寛解導入薬剤として高用量ステロイド（プレドニゾン換算で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（RTX・シクロホスファミド（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の症例を抽出し、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2,149例を解析対象とする。主要評価項目は「再入院」とし、初回の寛解導入入院から最大24か月間観察を行う。再入院の頻度、再入院の有無別による医療費につき検討を行う。尚、薬剤費用は10割負担とする。
- C. 結果：2,149名のうち、初回入院から24か月間で839名（39.0%）が何らかの理由で再入院した。再入院件数は1,800件であった。再入院した839名のうち、421名（50.2%）は1回の入院、176名（21.0%）が2回の入院、99名（11.8%）が3回の入院であり、最高入院回数は12回（1名）であった。再入院した839名のうち、約80%が3回以内の入院であった。
- D. 考察：上記の検討結果をもとに、今後は、再入院の原因についての検索や、再入院の有無別によるかかった医療費につき検討を進めて行く。
- E. 結論：我が国のAAV患者における医療の最適化に関してこれから医療経済学的検討を進めていくために、本年度は、日本人AAVの入院寛解導入療法後の寛解維持期間における再入院についての検討を引き続き行っていく予定である。

## 5-2-1. 大型血管炎臨床分科会

分科会長：

中岡 良和 国立循環器病研究センター血管生理学部 部長

研究分担者：

赤澤 宏 東京大学医学部附属病院 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 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 非常勤講師  
内田 治仁 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授  
杉原 毅彦 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科寄附講座 寄附講座准教授  
種本 和雄 川崎医科大学心臓血管外科学 教授  
中村 好一 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 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 愛媛大学大学院医学系研究科 准教授  
前嶋 康浩 東京医科歯科大学医学部附属病院 講師  
吉藤 元 京都大学医学部附属病院病院 院内講師

研究協力者：

伊藤 秀一(兼務) 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学 教授  
小西 正則 東京医科歯科大学大学院循環制御内科学 助教  
小室 一成 東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授  
根田 直子 東京女子医科大学医学部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  
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  
中野 直子(兼務) 愛媛大学医学部小児科学 助教  
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(兼務) 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 非常勤研究員  
渡部 芳子 川崎医科大学生理学1 特任講師

- A. 研究目的：大型血管炎に属する高安動脈炎(TAK)や巨細胞性動脈炎(GCA)、そしてバージャー病は希少疾患であり、診断・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、最新の情報に基づいた診療ガイドライン(CPG)が必要であり、当研究班と学会等の合同班によって2018年3月に「血管炎症候群の診療ガイドライン2017年版」が改訂・刊行

された。改訂 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今後進める必要がある。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、大型血管炎の重症度分類、臨床個人調査票の改訂の検討も行う。さらに、平成 27 年度より実施中の大型血管炎を対象とする疫学調査（大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究）を継続する共に、高安動脈炎及びバージャー病の臨床個人調査票を用いた疫学調査も並行して進める。上記の疫学調査研究を通して我が国での上記疾患に対する診療・治療の実態を明らかにして、CPG のアップデートを進め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、本年度から改訂版 CPG のモニタリングと監査を進める。また、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並行して進める。疫学調査では、これまで同様に前向き研究と後ろ向き研究を進める。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、後ろ向き研究は GCA については東京都健康長寿医療センターで、TAK は国立循環器病研究センターと岡山大学が中心になって進める。前向き登録研究は、100 例の登録を目標として登録後 3 年間調査を行う。後ろ向き研究、は平成 19 年から 7 年間にステロイド療法が開始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する。臨床個人調査票を用いた解析では、TAK では 2013 年の調査票（新規登録 211 人、継続登録 2584 人）を用いて、不整合なデータを伴う患者と発症年齢が 60 歳を超える患者を除外して、新規登録 76 人、継続登録 1937 人がのこった。この患者を、1) 新規、2) 罹患期間 5 年以下、3) 5~20 年、4) 20 年以上の 4 群に層別化して解析する。バージャー病では、受給者数は難病センターホームページのデータを参照して検討する。また、2013 年~2014 年の臨床個人調査票で 98 人の新規登録があり、データ欠損等で 9 名を除外した結果、89 人（男性 77 人、女性 12 人）の新規登録患者がのこり、これを解析対象とする。
- C. 結 果：合同研究班ガイドライン（CPG）改訂版の英訳版の作成を進めている。当班で進める疫学調査の前向き研究は 2019 年 3 月 31 日をもって新規登録は終了となり、最終的に 191 例（TAK70 例、GCA121 例）が登録された。登録時のデータを現在集計中であり、主治医診断と ACR 分類の一致率は GCA で約 78%、TAK で約 60%であった。班の後ろ向き研究では合計 311 例（TAK166 例、GCA145 例）が登録されて、GCA の後ろ向きデータについては現在論文投稿の準備中であり、TAK の後ろ向きデータについてはデータ固定が終わり、現在解析中である。TAK の臨床個人調査票（2013 年）の解析では、プレドニゾン投与量が、1) 新規 34 mg/日、2) 5 年以下 14 mg/日、3) 5~20 年で 8 mg/日、20 年以上で 6 mg/日と減量が進むことが観察された。免疫抑制剤の使用はステロイド治療開始後に 44%の患者に使用されていた。発熱の頻度（67%、30%、11%、4%）と CRP 値（6.7、0.8、0.5、0.6mg/dl）も低下が見られた。逆に大動脈弁閉鎖不全（24%、22%、32%、47%）、大動脈瘤（12%、9%、12%、15%）、虚血性心疾患（3%、4%、6%、19%）、失明（0%、0%、0.4%、1.8%）の頻度は増加傾向が見られた。バージャー病の受給者数および推定有病率は 2000 年の 10,089 人、7.95/10 万人から 2014 年 7,043 人、5.54 人/10 万人に漸減した。バージャー病の臨床個人調査票（2013~2014 年）では、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%であった。喫煙歴のある患者は82例(92%)で、年齢群間、男女間でも喫煙率と喫煙本数には差は見られなかった。罹患動脈で最も多かったのが下腿動脈(58%)、次いで前腕動脈(36%)、膝窩動脈(16%)であった。

- D. 考察：当班で進める疫学調査において、前向き研究では患者数はTAKよりGCAの方が多く登録されて、後ろ向き研究ではTAK患者数の登録がGCAを上回っていた。これは後ろ向き研究では新規発症患者のみならず、再発患者も含めて登録されており、TAKの方がGCAよりも難治性経過を取る症例が多い可能性が考えられる。また、TAKの臨床個人調査票のコホートでは、ステロイド(初期中等量)および免疫抑制薬(約40%)による治療によって、TAKの活動性は改善していたが、合併症・後遺症の頻度は罹病期間とともに増加傾向を示し、日常生活制限につながる可能性が示唆された。
- E. 結論：我が国の大型血管炎とバージャー病に対する診療・治療の実態を、登録研究による疫学調査、個人調査票等による調査から明らかにして、その結果を踏まえてCPG改訂へ繋げる。

## 5-2-2. 大型血管炎全国疫学調査

研究分担者：

佐伯 圭吾 奈良県立医科大学疫学・予防医学講座 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  
中村 好一 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 教授

研究協力者：

根田 直子 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学講座 助教  
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

- 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定した。
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:調査票回収がほぼ完了した 2019 年 3 月時点での集計結果である。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 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) であった。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。

今後、二次調査をすすめ、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>

2019 年 6 月中旬 二次調査発送予定

7 月中旬 二次調査締め切り

10 月 二次調査最終データ報告

- D. 結論:アンケート形式による全国疫学調査によって、両疾患の本邦の全国患者数推計値が得られた。本年度の二次調査によって両疾患の詳細が明らかになることが期待される。

### 5-3. 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

研究協力者：

鮎沢 衛 日本大学小児科 准教授

伊藤 秀一 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学 教授

神田祥一郎 東京大学小児科 特任講師

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

A. 研究目的：小児領域における難治性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、川崎病、AAV）研究を横断的に推し進める。

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ヒト化ヒト抗 IL-6 レセプターモノクローナル抗体（アクテムラ®皮下注 162mg）の小児高安動脈炎症例における用法についての留意点の作成、④小児 TAK 患者・保護者に向けた疾患・治療説明書の作成。
2. ①小児 PAN 診断例の ADA2 遺伝子検査、酵素活性を測定し、DADA2 と判明した症例の臨床的特徴につき検討、②コホート「高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究」をベースとした難病プラットフォーム構想において Monogenic vasculitis を含めた小児発症例を対象とした収集項目を検討。
3. 『川崎病診断の手引き第 5 版、2002 年』改訂。
4. ①小児血管炎研究体制、②MPA/GPA WG、③EGPA WG に参加、小児領域における血管炎疾患の啓発活動、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. ①「高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査」として、大型血管炎コホート研究対象施設を中心に倫理委員会承認と対象症例の蓄積を行なっている。②大型血管炎全国疫学調査データによる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「小児高安動脈炎におけるヒト化ヒト抗 IL-6 レセプターモノクローナル抗体（アクテムラ®皮下注 162mg シリンジ・アクテムラ®皮下注 162mg オートインジェクター）の使用における留意点」を作成し、研究班 HP に掲載した。④「小児発症高安動脈炎の子ともとの親のためのガイド」を小児リウマチ学会所属の研究協力者が分担執筆中。
2. ①国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の研究として、京都大学（井澤先生）の研究と連携予定。②難病プラットフォームの収集項目を設定し、厚労省西小森班（自己炎症疾患）と共同の研究計画を予定。
3. 市民公開講座や関連学会にて広報活動を行った。第 28 回日本小児リウマチ学会総会「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」（2018.10 東京）、第 38 回日本川崎病学会「小児血管炎合同シンポジウム」（2018.11 和歌山）、市民公開セミナー（2019.2 福岡）。
4. 2018 年 4 月川崎病診断の手引き改訂委員会発足。メール審議、Web 会議、委員会開催を経て『川崎病診断の手引き改訂第 6 版』が 2019 年 4 月日本川崎病学会運営委員会、5 月日本川崎病研究センター理事会にて承認された。
5. ①EGPA WG 『治療の手引き（仮題）』を作成するために、一次、二次スクリーニング、アブストラクトテーブルの作成を行った。2019 年 5 月中小型血管炎分科会（APS, EGPA, MRA, PAN）が集まり推奨会議を行った。EGPA の『治療の手引き（仮題）』では、小児例に対す

る治療についても言及することになった。②小児 AAV：日本小児腎臓病学会で 2012 年～2014 年に行った全国調査（1701 施設）の結果のまとめ（論文作成中）の情報共有を行った。（担当：東京慈恵会医科大学小児科 平野大志先生）

D. 考察：

1. 高安動脈炎、PAN における活動は順調に進んでいる。
2. 川崎病診断の手引き改訂について本調査研究班にて報告し承認を得る。
3. EGPA の『治療の手引き（仮題）』作成準備に 2019 年 6 月以降も注力する。

E. 結論：今後も臨床分科会内で研究を継続すると共に小児血管炎研究体制として情報共有を図る。

#### 5-4. 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 京都府立医科大学附属病院臨床研究推進センター 講師

川上 民裕 東北医科薬科大学医学部 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 自治医科大学医学部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 田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 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 順天堂大学医学部病理・腫瘍学講座 准教授

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

- 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3つの国際共同試験（DCVAS, RITAZAREM, 結節性多発動脈炎（PAN）多国間後向き観察研究）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3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}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、136施設から6991症例が収集され（日本からは19施設、196症例の登録が承認）、現在、データの整理がなされ、各血管炎の分類案が段階的に発表されてきている。。当研究班からこのデータを利用した4つの

研究提案を行っており、現在、審査中である。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（日本からは 5 例が登録され、4 例がランダム化）、経過観察が行われている。

PAN の観察研究については、日本からの 39 例を含む 229 例の症例の情報が収集された。男：女=130：99、発症年齢の中央値は 38 歳、4 例は HBV 関連、14 例は F MF 関連、7 例は ADA2 欠損であった。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、23 例が死亡、うち 6 例が原病死であった。Latent class analysis では 4 つのサブグループが同定された。血管炎症候群の中でも希少な PAN に関し、多国間の協力によりフェノタイプやアウトカムについて貴重な情報を得ることができてきている。

ARAMIS 研究は、全世界での目標登録症例数は 90 例、うち日本の目標症例数は 12 例として、東北医科薬科大学での実施について準備を行っている。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た。妊娠と血管炎についての理解を深め、V-PREG について参加を促すための日本人患者向けの website の準備を進めている。2017 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。2017 年度・2018 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、国際共同研究として進めていくことで準備を進めている。2018 年 8 月に Pulmonary Limited Vasculitis (MPO-ANCA positive IP) Working Group Meeting (PLVW) および肺限局型血管炎、MPO-ANCA 陽性間質性肺炎に関する国際ワークショップを東邦大学で開催した。

- D. 考察・結論：現在進行中の 3 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。

## 5-5. 臨床病理分科会

分科会会長

石津 明洋 北海道大学大学院医学研究院 教授

研究分担者：

川上 民裕 東北医科薬科大学医学部 教授

菅野 祐幸 信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学 教授

高橋 啓 東邦大学医学部病院病理学講座 教授

宮崎 龍彦 岐阜大学医学部附属病院 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 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 特任助教

武曾 恵理 田府興風会医学研究所附属北野病院腎泌尿器科センター腎臓内科 研究員

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

B. 方法：

1. 血管炎病理診断コンサルテーションシステムの運用
2. 血管炎病理学的所見における未解明問題への取り組み
  - 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. 進捗と今年度計画：

1. 2018年12月7日以降、抄録提出時までには7症例のコンサルテーションを実施（VC018～VC024）。VC018～VC020をバーチャルスライド化。運用を継続（報告：石津）
2. 研究の進捗と今後の実施について
  - 1) GCA の大型血管病変  
班員アンケート、剖検輯報の検索、文献・学会・研究会における症例報告の検索により、組織標本のある C-GCA with EECI (cranial GCA with established extracranial involvement) 複数症例を抽出した。組織標本収集のための倫理審査を申請中（報告：菅野）
  - 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より提供された OMAAV 病変と対照病変の組織標本について予備比較を行い、筋性動・静脈炎の有無、筋性動・静脈の閉塞の有無、浮腫・好酸球浸潤・形質細胞浸潤の程度が OMAAV 鑑別の組織学的指標となりうることを見出した。テストサンプルを用いてこれらの組織学的指標の有用性を検証中（報告：宮崎）
  - 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（川上民裕委員長）と連携し、組織画像（PAN の皮膚病変 5 例、皮膚動脈炎 14 例）を入手した。人工知能を用いた画像識別により、両者が鑑別可能かどうか検証中（報告：石津）

## 5-6. 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 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

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 愛媛大学大学院医学系研究科 特任教授

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 自治医科大学医学部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医学部リウマチ膠原病科学講座 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 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

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、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

2019年、2月16日に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た。針谷正祥班長, 高崎芳成分科会長の座長の下で 1) ANCA 関連血管炎 産業医科大学医学部第1内科 田中良、2) 結節性多発動脈炎 香川大学医学部附属病院膠原病・リウマチ内科 土橋浩章、3) 高安動脈炎・巨細胞性動脈炎 九州大学医学研究院医学教育学部門 新納宏昭、4) 小児の血管炎 横浜市立大学小児科学 伊藤秀一の各講師の講演の後、参加された市民と共に活発な総合討論が行われた。

## 2. 関連学会との合同シンポジウム

第63回日本リウマチ学会総会が4月15日から17日まで開催され、「リウマチ学領域の難病研究の最新情報」の表題にて厚生労働省の難病調査研究班の合同シンポジウムが行われた。1) 厚生労働省研究班自己炎症性疾患での取り組み 京都大学医学部附属病院 西小森 隆太、2) ベーチェット病の遺伝子解析研究 横浜市立大学眼科 竹内 正樹、3) 難治性血管炎に関する調査研究の最新情報 東京女子医科大学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 針谷正祥、4) 自己免疫疾患に関する調査研究班の取り組み 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座 森 雅亮、5) 強皮症調査研究班の研究活動について 熊本大学大学院皮膚病態治療再建学分野 尹 浩信、6) IgG4 関連疾患研究班の現状 関西医科大学 内科学第三講座 岡崎 和一の各講師の講演が実施された。

また、2019年6月6日に開鎖された第118回日本皮膚科学会総会にて再び横断分科会との合同シンポジウムが「リウマチ内科医・腎臓内科医・小児科医を招いた血管炎シンポジウム(第2弾)」の表題にて名古屋国際会議場で開催された。1) リウマチ・膠原病内科からみた皮膚血管炎 和歌山県立医科大学附属病院リウマチ・膠原病科 藤井 隆夫、2) 腎臓内科医からみた皮膚血管炎 杏林大学第一内科学腎臓・リウマチ膠原病内科 要 伸也、3) 小児科医が接する皮膚血管炎~小児血管炎症候群を中心に~ 東京女子医科大学病院膠原病リウマチ痛風センター小児リウマチ科 宮前多佳子、4) 皮膚科医からみた皮膚血管炎と全身性血管炎 岐阜大学皮膚科 清島真理子の各講師の講演の後に診療科の垣根を低くする重要性をテーマに総合討論が行なわれた。

また、第62回日本腎臓学会学術総会が2019年6月21日~23日に名古屋国際会議場で開催され、1) ANCA 関連血管炎診療ガイドライン2017の概要 青梅市立総合病院リウマチ膠原病科 長坂 憲治、2) 各診療科からみた ANCA 関連血管炎診療ガイドラインとエビデンス・プラクティスギャップ 和歌山県立医科大学附属病院リウマチ・膠原病科 藤井 隆夫、3) 血管炎の国際共同研究 宮崎大学血液・血管先端医療学講座 藤元 昭一、3) ANCA 関連腎炎のマネジメント 杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科 要 伸也、4) RemIT-JAV/RemIT-JAV-RPGN 関連研究から得られた知見 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 佐田 憲映、5) 急速進行性糸球体腎炎 RPGN 診療ガイドラインと今後の課題 筑波大学腎臓内科 白井 丈一の各講師による講演が行われる。

令和元年度 第2回 血管炎関連2班合同班会議 プログラム

期日：令和元年11月28日(木)

場所：都市センターホテル

厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班

1. 各分科会会議

8:30-9:25

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。

\*受付は8:30から開始します。ご発表の先生は全体会議開始までにスライド受付を済ませてください。

\*各演題の発表時間には質疑を含みます。質疑は手短かに、時間厳守でお願い致します。

2. 開会の辞

9:30-9:40

研究代表者 針谷正祥(東京女子医科大学)

3. 基調講演

9:40-10:00

厚生労働省 健康局難病対策課

4. 今年度の研究活動報告

4-1 中小型血管炎臨床分科会	司会 要 伸也	10:00-11:10
4-1-1. 中・小型血管炎臨床分科会	要 伸也	10:00-10:05
4-1-2. EGPA 治療ガイド報告	天野 宏一	10:05-10:15
4-1-3. PAN 治療ガイド報告	要 伸也	10:15-10:25
4-1-4. MRA 治療ガイド報告	田村 直人	10:25-10:35
4-1-5. APS 治療ガイド報告	渥美 達也	10:35-10:50
4-1-6. AAV の QoL 解析	勝又 康弘	10:50-11:00
4-1-7. AAV の医療経済学的研究	田中 榮一	11:00-11:10

4-2 大型血管炎臨床分科会	司会 中岡良和	11:10-11:40
4-2-1. 大型血管炎臨床分科会	中岡 良和	11:10-11:20
4-2-2. 高安動脈炎コホート研究	内田 治仁	11:20-11:30
4-2-3. 巨細胞性動脈炎コホート研究	杉原 毅彦	11:30-11:40

4-3. 小児血管炎研究	高橋 啓	11:40-11:55
--------------	------	-------------

～お昼休憩～

11:55-12:45

※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)を開催致します。

※小児血管炎の先生方は、609 会議室にお集まりください。

4-4. 国際協力分科会	司会 藤元昭一	12:45-13:15
4-4-1. DCVAS	田村 直人	12:45-12:55
4-4-2. V-PREG	河野 肇	12:55-13:05
4-4-3. 新たな国際共同研究	古田 俊介 猪原登志子	13:05-13:15

4-5. 臨床病理分科会	司会 石津明洋	13:15-13:50
4-5-1. 病理診断コンサルテーションシステム	石津 明洋	13:15-13:20
4-5-2. GCA の大型血管病変	菅野 祐幸	13:20-13:30
4-5-3. AAV の上気道生検組織の病理学的特徴	宮崎 龍彦	13:30-13:40
4-5-4. PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違	石津 明洋	13:40-13:50
4-6. 横断協力分科会	高崎 芳成	13:45-13:55

5. 事務局からの連絡とお願い		13:55-14:05
-----------------	--	-------------

## 難治性血管炎に関する調査研究班

### 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 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に資することを目的とする。
- B. 方 法：1) Clinical practice guideline (CPG) 啓発、2) CPG 作成と関連学会承認、3) CPG の評価と関連学会承認、4) 厚労省診断基準の検討と関連学会承認、5) 国際的診断基準作成への協力を全体目標として 3 年間の研究を実施した。各分科会は以下の研究を中心に活動した。中・小型血管炎臨床分科会：CPG モニタリングおよび監査のための疫学研究（RemIRIT）、EGPA, PAN, MRA, APS に関する治療ガイドの作成を継続（小児も含む）、臨床調査個人票データ解析。大型血管炎臨床分科会：CPG モニタリングおよび監査のための疫学研究（大型血管炎前向き・後ろ向きコホート研究）、臨床調査個人票データ解析、診療ガイドラインの英文翻訳、論文発表。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運用、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）検討。国際協力分科会：DCVAS、RITAZAREM、PAN 国際疫学研究継続、欧米の血管炎研究グループ（EUVAS、VCRC）と協力し、新たな共同研究を準備。横断協力分科会：市民公開講座、関連学会との合同シンポジウム開催、本研究班ホームページの充実・活用による血管炎の啓発、情報提供実施。
- C. 成果：当班は 2019 年度もオールジャパン体制を継続し、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・啓発活動を実施した。具体的には、1) 2017 年度までの研究班が作成した、診療ガイドライン (CPG) の普及による医療水準の向上、2) 国民・自治体・患者会等への血管炎診療情報提供による支援体制充実、3) 全国疫学調査、臨床調査個人票解析、コホート研究データ解析による血管炎診療の現状把握とアウトカムの評価、4) 中・小型血管炎の治療ガイド作成、5) 川崎病の CPG 改訂、6) QOL および医療経済学的検討、7) 国際共同研究の進展、8) 診断上の未解決の病理学的課題の解明、9) 血管炎病理診断コンサルトの提供、10) 関連 AMED 班との共同研究による血管炎患者レジストリの準備・開始、11) 診断基準・重症度分類の検討、修正、を実施した。
- D. 結 論：これらの研究成果により、政策研究班に期待される難病医療水準向上、患者支援体制充実に資することができる。

#### 4-1-1 中・小型血管炎臨床分科会

分科会会長：

要 伸也 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科学 教授

研究分担者氏名：

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教室 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 香川大学医学部附属病院膠原病・リウマチ内科 准教授  
長坂 憲治 東京医科歯科大学大学院膠原病・リウマチ内科 非常勤講師  
青梅市立総合病院リウマチ膠原病科 部長  
中山 健夫 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授  
南木 敏宏 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 教授  
原渕 保明 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室 教授  
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

研究協力者氏名：

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 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科学 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教室 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  
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 東京女子医科大学病院腎臓内科 講師

川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学講座リウマチ・膠原病内科学教授
川嶋 聡子	杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科学 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脳神経内科 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脳神経内科 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 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
堀場 恵	東京女子医科大学病院脳神経内科 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 義亜	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	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/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)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。小児血管炎も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 も小児血管炎研究として取り扱っている。本分科会の研究目的は、これらの対象疾患について、厚労省診断基準、重症度分類、診療ガイドライン（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：各ワーキンググループおよび研究テーマごとに担当者を中心に活動を行っている。

	MPA/GPA	PAN	MRA	MRA	APS
責任者	本間 呼吸	要 腎リウ	田村 リウ	田村 リウ	渥美 リウ
WGメンバ ー	岸部 耳鼻	小寺 皮膚	土橋 リウ	土橋 リウ	加藤 リウ
	長坂 リウ	中野 小児	林 リウ	林 リウ	難波 リウ
	駒形 リウ	伊藤聡 リウ	川上 皮膚	川上 皮膚	勝又 リウ
	神田隆 神経	南木 リウ	坂東 呼吸*	坂東 呼吸*	村川 リウ
	原 腎臓	萩野 リウ	小林 神経	小林 神経	奥 リウ
	神田祥 小児	池谷 腎リウ			
		鈴木美 神経			
		池田 皮膚			
		石黒 皮膚			
		田中麻 皮膚			

- 1) AAV 診療ガイドラインの評価と改訂に向けた取り組み：MPA/GPA ワーキンググループを中心に、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、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、改訂に向けたエビデンスの収集を開始する。さらに、AAV の QoL 解析（担当：勝又康弘先生）と AAV の医療経済学的研究（田中榮一先生担当）を進める。
- 2) AAV 以外の 4 つの指定難病の治療指針の作成：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 疾患を取り上げ、ワーキンググループ（WG）において、可及的に GRADE および Minds2014 の作成手順に準拠し、治療に特化した「治療の手引き」を作成中である。あらかじめ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ている
- 3) 臨床個票を用いた疫学研究：MPA/GPA, PAN, MRA の各疾患について、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、我が国の臨床実態を経年変化

も含めて明らかにし、診断基準や診療指針の改訂・作成につなげる。

- 4) 指定難病の重症度分類、診断基準、ホームページの見直し：重症度分類は、指定難病全体の方針にしたがって進める予定である。臨床個票を用いた疫学研究の結果により、診断基準の見直しなども進めてゆく。
  - 5) 小児血管炎研究について：小児血管炎研究班（研究班長：高橋啓先生）において、中小型血管炎に属するAAV、PAN、川崎病のさまざまな横断的研究を行う（小児AAVの実態調査、EGPAとPANの「治療の手引き」作成への参画、川崎病の診断の手引きの改訂、小児PAN診断例のなかに含まれるADA2欠損の実態調査、その他の広報活動、など）。
- 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と改訂に向けた取り組み：
    - ① AAV診療ガイドライン2017の改訂に向けたスコーピングサーチ：

AAV診療ガイドライン2017作成時に準じる検索式を用いて最近の文献検索を行い、新たなRCT論文を抽出、次回の改訂の基礎資料とする。
    - ② AAVの医療経済学的研究：別項参照。
  - 2) 4疾患の治療ガイドの作成：

統括委員会（針谷、要、天野、田村、高橋、長坂）および事務局の指導のもと、GPA、PAN、MRA、APSの4つのWGにおいて、Gradeの作成指針にしたがって治療ガイドの作成を進めた。具体的には、CQ毎に抽出された文献についてシステマティックレビューを行い、文献毎のエビデンスプロファイル、アウトカム毎のEvidence to Decisionテーブルを作成、これに基づいて推奨文案と解説のサマリーの最終案を作成した。その後、推奨文案について4つのWG内で投票を行い、修正を加えたあと、9月末に最終推奨文を確定した。11月中に解説文の最終案を完成させる。今後は、12月中に関連学会にパブコメを依頼し、最終ドラフトを完成、関連学会の承認を経て、今年度中（2010年3月）に公開する予定である。
  - 3) 臨床個人調査表の疫学研究：MPA/GPA、PAN、MRAの各難病疾患について臨床調査個人票（臨床個票）のデータベースを解析することにより、我が国全体の疾患の臨床像（年齢・性別・罹患臓器・重症度など）と治療の実態が経年変化とともに明らかになりつつある。今後さらに解析を進め、診断基準や診療指針の改訂・作成につなげてゆく。
  - 4) 指定難病の重症度分類、診断基準、ホームページの見直し：難病ホームページの血管炎疾の記述を修正、更新した。重症度分類、診断基準については、準備が整い次第、進める方針である
  - 5) 小児例について（小児研究班の抄録を参照）：
- 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、研究の継続性ととともに、小児例を含めた研究体制の統合が図られている。指定難病4疾患（EGPA、PAN、MRA、APS）の「治療の手引き」発刊に向けた作業が着実に進行しており、同時に、発刊されたAAV診療ガイドライン2017の評価と改訂に向けた検討、臨床個人調査票のデータベースを用いた疫学的検証（疫学研究）が進んでいる。今後は各テーマについて、本年度内の目標達成が求められる。

- E. 結 論：研究成果を通じて、CPG の普及・評価・適正化、指定難病の診療実態が明らかとなり、重症度分類の改訂に向けた準備が進んでいる。さらに指定難病 4 疾患（EGPA, PAN, MRA, APS）に関するわが国初のエビデンスに基づいた「治療の手引き」が完成する見込みであり、これらの希少疾患の診療水準の向上が期待できる。

## 4-1-2 EGPA 治療ガイド報告

研究分担者氏名：

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
佐田 憲映	岡山大学	腎・免疫・内分泌代謝内科学	教授
駒形 嘉紀	杏林大学	リウマチ膠原病内科	教授
神田祥一郎	東京大学	小児科	助教
谷口 正実	国立病院機構相模原病院	アレルギー科	医長
関谷 潔史	国立病院機構相模原病院	アレルギー科	
堀場 恵	東京女子医科大学	脳神経内科	非常勤講師
倉沢 隆彦	埼玉医科大学総合医療センター	リウマチ・膠原病内科	助教

A. 研究目的：ANCA関連血管炎の診療ガイドラインは本研究班（班長；有村義宏）で整備されたが、推奨作成は顕微鏡的多発血管炎（MPA）と多発血管炎性肉芽腫症（GPA）の2疾患を対象としたものであった。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）は、ANCA関連疾患の中でも好酸球がその病態に強く関わっているユニークな疾患であり、近年好酸球を治療標的としたIL-5阻害薬の登場などで治療戦略が変化しつつある。したがって、EGPAの診療において、最新の標準的治療のあり方を示すことは重要な課題であり、診療ガイド（仮称）の作成を行うことを目的とした。

B. 方法：第1回の会議（2017年11月26日）で、クリニカルクエスション（CQ）とアウトカムの選定について議論を行った。CQとして、①寛解導入（初期）治療としてどのようなレジメンが有用か？ ②寛解維持治療としてどのようなレジメンが有用か？ の2つを挙げ、それぞれについて、グルココルチコイド（GC）、免疫抑制薬（シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサートなど）、生物学的製剤（メボリズマブ、リツキシマブなど）の有用性を調べ、さらに免疫グロブリン静注療法と血漿交換療法についてもEGPAに対する有用性を調べることにした。2018年2月17日の第2回会議でさらにCQを整理し、それぞれsystematic review（SR）を担当する人員を決め、文献検索を開始した。2018年12月7日の第3回会議で文献検索を改めて実施し、CQもさらに絞ってSRを再開し、数は限られたがrandomized controlled trial（RCT）の論文を元にアブストラクトテーブルを作成した。その後、メール会議などで、Evidence to Decision tableを作成し、推奨案を作成した。

C. 結果：

1) CQの決定：

CQ1は、「EGPAの寛解導入治療では、どのようなレジメンが有用か？」とし、サブCQとしてCQ 1-1が「重症でないEGPAの寛解導入治療では、GC単独と、GCとアザチオプリンの併用のどちらが有用か？」、CQ1-2は「GCに抵抗性のEGPAの寛解導入治療では、GCとアザチオプリンの併用と、GCと静注シクロホスファミドの併用は、どちらが有用か？」、CQ1-3に「既存治療に抵抗性のEGPAの寛解導入治療では、メボリズマブの追加併用は有用か？」

の3つとなった。

CQ2 は、維持療法に関するエビデンスレベルの高い論文が少なく、「EGPA の寛解維持治療では、GC+経口シクロホスファミドと、GC+メトトレキサートのどちらが有用か？」の1つとした。

CQ3 として「末梢神経障害の残存する EGPA の治療では、免疫グロブリン静注療法の併用は有用か？」を採用した。

## 2) 推奨文：

CQ1-1 「重症でない EGPA の寛解導入治療では、GC とアザチオプリンの併用よりも GC 単独による治療を提案する（推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：低）」

CQ1-2 「GC 抵抗性の EGPA の寛解導入治療では、GC とアザチオプリンの併用よりも、GC と静注シクロホスファミドとの併用を提案する（推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：非常に低）」

CQ1-3 「GC 単独あるいは GC に免疫抑制薬を併用しても、寛解とならなかったか、寛解後に再発した治療抵抗性の EGPA の寛解導入治療では、メボリズマブを併用することを推奨する（推奨の強さ：強い、エビデンスの確実性：中）」

CQ2 「EGPA の寛解維持治療では、GC+経口シクロホスファミドよりも、GC+メトトレキサートを提案する（推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：非常に低）」

CQ3 「GC 単独あるいは GC に免疫抑制薬を併用しても、末梢神経障害の残存する EGPA の治療では、免疫グロブリン静注療法を併用することを提案する（推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：低）」

- D. 考 察：現時点では、エビデンスレベルの高い RCT などの文献が少なかったため、ほとんどの CQ に対する推奨の強さが弱いもので、かつエビデンスレベルも「低い」または「非常に低い」ものとなった。今後、パブリックコメントなどを得てさらに整備したい。
- E. 結 論：本診療ガイド（仮称）が、将来の診療ガイドラインの作成に向けての第一歩として役立つものになることが期待される。

### 4-1-3 PAN 治療ガイド報告

研究分担者氏名：

要 伸也 (PANワーキンググループ長)

杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科

伊藤 聡 新潟県立リウマチセンターリウマチ科 副院長

南木 敏宏 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 教授

研究協力者氏名：

池谷 紀子 杏林大学医学部 腎臓・リウマチ膠原病内科 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

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

中野 直子 愛媛大学医学部小児科学 助教

池田 高治 和歌山県立医科大学 皮膚科

石黒 直子 東京女子医科大学 皮膚科

田中麻衣子 広島大学皮膚科(マツダ病院皮膚科)

- 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、中・小型血管炎臨床分科会全体の活動方針にしたがい、厚労省診断基準・重症度分類、診療ガイド等の作成・モニタリングと評価・改訂・普及、診療実態の把握等に資する研究を実施することを目的とする。とくに、診療指針が整備されていないため、可及的にエビデンスに基づいた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、臨床個人調査票のデータベースを用いた解析を行い、我が国におけるPANの診療実態を明らかにする。
- C. 結果：  
①治療の手引きの作成：統括委員会で作成した共通の企画書 (SCOPE) にしたがって、重症臨床課題と重要アウトカム、CQ の作成、各 CQ ごとに分担を決定し、文献検索/システマティックレビューを施行、抽出した論文ごとのリスクバイアステーブル、アウトカムごとのエビデンスプロファイル、これに基づいた Evidence to Decision テーブル、各 CQ の推奨文案を作成した。その後、推奨会議で推奨グレードを決定し、推奨文と解説文を完成した。最終 CQ と推奨文は以下の通りである。

CQ1 PAN に対して有用な治療はあるか？

CQ1-1 重症の PAN に対する寛解導入治療において、GC+シクロホスファミドの併用は GC 単独よりも有用か？

CQ1-2 重症でない PAN の寛解導入治療として、GC に免疫抑制薬の併用は必要か？

CQ1-3 重症でない PAN の寛解導入治療として GC が奏功しない場合、どの免疫抑制薬の併用が有用か？

CQ2 皮膚動脈炎（皮膚型 PAN）に対して有用な治療法はあるか？

	推奨文	推奨の強さ	エビデンスの確実性
CQ1-1	重症*の PAN に対する寛解導入治療では、グルココルチコイド単独よりも、グルココルチコイド+静注シクロホスファミドパルスまたは経口シクロホスファミドを提案する  脚注：*重症とは、FFS $\geq$ 1, すなわち血清クレアチニン濃度 $>$ 1.58mg/dL、尿蛋白 $>$ 1g/日、重症の消化管病変、心筋障害、中枢神経障害、のうち1つ以上を満たす症例を指す	弱い	非常に低
CQ1-2	重症でない*PAN の寛解導入治療では、グルココルチコイド+アザチオプリンよりもグルココルチコイド単独を提案する  脚注：*重症でないとは、FFS=0, すなわち血清クレアチニン濃度 $>$ 1.58mg/dL、尿蛋白 $>$ 1g/日、重症の消化管病変、心筋障害、中枢神経障害、のいずれも満たさない症例を指す	弱い	非常に低
CQ1-3	重症でない*PAN に対してグルココルチコイド単独による寛解導入治療が効果不十分の場合、静注シクロホスファミドパルスまたはアザチオプリンをグルココルチコイドに追加併用することを提案する  脚注：*重症でないとは、FFS=0, すなわち血清クレアチニン濃度 $>$ 1.58mg/dL、尿蛋白 $>$ 1g/日、重症の消化管病変、心筋障害、中枢神経障害、のいずれも満たさない症例を指す	弱い	非常に低
CQ2	皮膚潰瘍や壊疽など皮膚症状が難治性もしくは重症な皮膚動脈炎（皮膚型 PAN）に対して、経口グルココルチコイドの使用を提案する  付記：効果不十分の場合は、経口 GC に免疫抑制薬（シクロホスファミド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート）、ダブソン、リツキシマブ、インフリキシマブ、トシリズマブやワルファリンの追加を考慮してもよい。	弱い	非常に低

今後は、解説文を加えて最終ドラフトを完成し、関連団体の承認、パブリックコメントを経て本年度内の完成を目指す。

②臨床個票の疫学研究：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、男女別、年齢別、臓器症状別、治療別の検討を行ったところ、PANは中高齢者に好発し、多彩な臨床症状を呈すること、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、などが明らかとなった。

- D. 考 察：PAN 治療ガイド作成が着実に進行しており、来年度内に作成できるよう作業を進めてゆく。臨床個人調査票の疫学研究により、我が国における診療実態が明らかにされている。
- E. 結 論：治療ガイドの完成と診療実態の把握により、この希少疾患の診療水準が向上することが期待できる。

#### 4-1-4 MRA 治療ガイド報告

研究分担者氏名：

田村 直人 MRA ワーキンググループ委員長  
順天堂大学医学部膠原病内科学講座 教授

土橋 浩章 香川大学医学部血液免疫呼吸器内科 准教授

要 伸也 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科学教室 教授

渥美 達也 北海道大学大学院医学研究院 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 東邦大学医療センター 大橋病院 病理診断科 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

長坂 憲治 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 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 自治医科大学医学部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 腎臓内科学 教授

研究協力者氏名：

鮎 沢衛 日本大学医学部小児科学系学小児科学分野 准教授

池谷 紀子 杏林大学 腎臓・リウマチ膠原病内科 助教

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 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学 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 病院准教授

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腎臓内科学 講師

唐澤 一徳 東京女子医科大学病院腎臓内科 講師

川上 純 長崎大学病院第一内科 教授

川嶋 聡子 杏林大学 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 特任講師
神田 隆	山口大学 臨床神経学講座 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 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 放射線診療部部長
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 茂人	順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科学 特任教授
小松 田敦	秋田大学医学部附属病院 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	東京女子医科大学脳神経内科 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	愛媛県立中央病院 医監部長
中屋 来哉	岩手県立中央病院腎センター腎臓リウマチ科 腎臓・リウマチ科長
南郷 栄秀	独立行政法人地域医療機能推進機構（JCHO）東京城東病院総合診療科 科長
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	東京女子医科大学脳神経内科 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
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 客員研究員
村川 洋子	島根大学医学部内科学第三膠原病内科 診療教授 准教授
山村 昌弘	岡山済生会総合病院内科 特任副院長
安倍 能之	順天堂大学医学部膠原病内科学講座 助教
池田 高治	東北医科薬科大学 皮膚科学教室 准教授
石黒 直子	東京女子医科大学 皮膚科学 教授
田中麻衣子	県立広島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 部長
宮脇 義重	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 非常勤研究員
辻本 康	協和会共立病院腎臓外来・透析センター 医員

- 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。RAに血管炎を伴うリウマトイド血管炎（rheumatoid vasculitis: RV）について、治療の手引きを作成する。
- B. 方法：MRA ワーキンググループメンバーにより、中・小型血管炎分科会の統括委員会が成した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（SCOP 従って、RVにおける治療の手引きを作成した。
- C. 結果：暫定CQ案が作成され、設定された文献検索式により一次スクリーニング、および二次スクリーニングが行われた。エビデンスプロファイルおよびEvidence to decision テーブルを作成し、手引き推奨作成会議を経て、前回の班会議にて発表、討議された。その後の最終案について投票が行われ、CQおよび推奨文が確定した。
- D. 考察：RVは主に活動性の高い関節リウマチ患者に発症する血管炎であり、治療においてRCTがほとんど存在しない。しかし、病態に応じてシクロフォスファミドやアザチオプリンなどの免疫抑制薬の使用は有用であることが示唆された。またTNF阻害薬や国内では保険適用外であるリツキシマブなどの生物学的抗リウマチ薬についても有用性があると考えられた。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から、RVあるいはMRAについては今後も引き続き臨床像や治療の経過を収集することが必要と考えられた。
- E. 結論：治療の手引きが的確なRVの治療方針決定に寄与し、RV治療についての理解が深まることが期待される。

#### 4-1-5 APS 治療ガイド報告

研究分担者氏名：

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

- A. 研究目的：抗リン脂質抗体症候群（APS）は抗リン脂質抗体（APL）の存在下に繰り返す動静脈血栓症および妊娠合併症を指す。約半数は全身性エリテマトーデスに合併し、膠原病および非膠原病患者の若年性血栓症や不育症・習慣流産の主要な原因疾患である。本疾患の我が国での診療ガイドラインはこれまで作成されることがなかったが、近年、新たな治療法が出現したこともあり、ヨーロッパリウマチ学会（EULAR）が2019年に診療ガイドライン（recommendation）を公表している。我が国でも診療の均てん化を念頭に APS の診療ガイドラインを作成することとなった。
- B. 方法：Clinical Question（CQ）は 1. APL 陽性例の血栓症 1 次予防 2. 静脈血栓症既往例の血栓症 2 次予防 3. 動脈血栓症既往例の血栓症 2 次予防 4. 劇症型 APS の治療 を解析対象として、PubMed, CENTRAL, 医中誌から文献を抽出し、Systematic Literature Review（SLR）を行った。
- C. 結果：CQ1-4 についてそれぞれ Evidence をまとめ推奨文および解説文を作成した。
- D. 考察：希少性疾患である APS の診療関連 Evidence は不十分な領域も多く、特に CQ4 については多数例報告は認められなかった。APS による血栓症については海外との Evidence の差も示唆されており、この点にも留意してガイドラインを作成した。今後、SLR で判明した Evidence の不足領域を中心に国内での検討を進めることも考慮する。
- E. 結論：我が国ではじめてとなる APS 診療ガイドラインを SLR を行うことによって作成した。

#### 4-1-6 AAVの医療経済学的研究

研究分担者氏名：

田中 栄一 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後の維持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：昨年度、大規模の診療データベースであるMedical Data Visionデータを用いた顕微鏡的多発血管炎（MPA）、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）、ANCA関連血管炎（AAV）における検討において、日本人AAVの入院寛解導入療法では、リツキシマブ（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にした。今回は、同じデータベースを用いて、寛解導入後の寛解維持についての検討を行う。
- 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（RTX・シクロホスファド（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の症例を抽出し、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2,149例を解析対象とした。主要評価項目は「再入院」とし、初回の寛解導入入院の退院翌日から最大24か月間観察を行った。再入院の頻度、再入院の有無別による医療費につき検討を行った。尚、薬剤費用は10割負担とした。
- C. 結果：2,149名のうち、入院後の通院記録のない446名を除く1,703名を今回の解析対象とした。24か月間の観察期間中に840名は再入院がなく、863名（50.7%）が何らかの理由で再入院した。再入院件数は1,897件であった。再入院した863名のうち、428名（49.6%）は1回の入院、184名（21.3%）が2回の入院、91名（10.5%）が3回の入院であり、最高入院回数は13回（1名）であった。再入院した863名のうち、約80%が3回以内の入院であった。1,897件の再入院のうち、血管炎に対する加療目的の再入院は923件（465名）、血管炎以外に対する加療目的の再入院は974件（572名）であった。血管炎に対する加療目的の再入院 923件のうち、血管炎再燃の加療のためと思われる再入院は296件、IVCYやRTX施行などの血管炎治療の継続のためと思われる再入院は627件であった。血管炎以外に対する加療目的の再入院 974件の内訳は、感染症 220件、悪性腫瘍 54件、心血管系 15件、その他 688件（白内障、消化器系、慢性腎不全等）であった。経過中の1か月あたりの平均直接医療費は、再入院なし群では74,998円で、再入院あり群では262,201円と約3.5倍の費用が掛かっていた。血管炎再燃の加療のための再入院群では375,502円、血管炎治療の継続のための再入院群では206,361円、血管炎以外に対する加療目的の再入院群では250,437円であった。
- D. 考察：今回の検討においては、約半数の症例において、2年以内に再入院を経験していた。再入院症例のうち、血管炎の加療のためと血管炎以外の加療のための再入院はそれぞれ半数程度であり、また、血管炎の加療のための再入院例の内訳では、1/3程度が血管炎再燃のため、2/3程度が血管炎治療の継続のためと考えられた。再入院症例では、再入院がなかった症

例群と比し、約 3.5 倍 直接医療費がかかっていた。特に血管炎再燃のための再入院、感染症や心血管系の再入院症例において、高額な直接医療費を要していることが明らかとなった。

- E. 結 論：我が国の AAV 患者における医療の最適化に関してこれから医療経済学的検討を進めていくために、本年度は、日本人 AAV の寛解導入療法後の寛解導入療法後の維持療法における診療実態および医療費を明らかにした。

#### 4-2-1 大型血管炎臨床分科会

分科会長氏名：

中岡 良和 国立循環器病研究センター血管生理学部 部長

研究分担者氏名：

赤澤 宏 東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 講師

石井 智徳 東北大学病院臨床研究推進センター臨床研究実施部門 特任教授

磯部 光章 榊原記念病院 院長

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

研究協力者氏名：

伊藤 秀一(兼務) 横浜市立大学産生成育小児医療学 教授

重松 邦弘 国際医療福祉大学三田病院血管外科 教授

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

中野 直子(兼務) 愛媛大学医学部小児科学 助教

根田 直子 東京女子医科大学医学部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

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 非常勤研究員

渡部 芳子 川崎医科大学生理学 1 特任講師

A. 研究目的：大型血管炎の高安動脈炎(TAK)や巨細胞性動脈炎(GCA)、そしてバージャー病は希少疾患で、診断・治療法は未だ十分に確立されているとは言えない。上記の疾患に関する調査研究を進めることで、わが国での上記疾患の診療・治療の実態を明らかにして、診断基準、重症度分類、そして診療ガイドライン(CPG)の改訂に必要な情報を集積する。

B. 方 法：【診断基準と重症度分類】大型血管炎、バージャー病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をする。【ガイドライン改訂】2018年3月に改訂版の合同研究班ガイドライン（CPG）が刊行され、本年度から改訂版 CPG のモニタリングと監査を進める。また、CPG のダイジェスト版が2018年6月8日に完成して、同年7月よりその英訳を開始して、2019年3月までに著者校正を行って、2019年4月3日に日本循環器学会に提出。図表の転載許諾をライフサイエンス出版に委託して、2019年6月に許諾取得を終えた。【班での大型血管炎の疫学調査】難治性血管炎調査班の多施設共同で、TAK と GCA 患者を登録して前向き・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う。前向き登録研究は、100例の登録を目標として、登録後3年間の臨床情報を調査する。後ろ向き研究は平成19年から7年間で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する。【臨床個人調査票の解析】TAK では、2013年の調査票（新規登録211人、継続登録2584人）を用いて不整合なデータを伴う患者と発症年齢が60歳を超える患者を除外して、新規登録76人、継続登録1937人、計2013人のデータを対象とした。バージャー病では、受給者数は難病センターホームページのデータを参照して検討する。2013年~2014年の臨床個人調査票で98人の新規登録があり、データ欠損等で9名を除外した結果、89人（男性77人、女性12人）の新規登録患者を解析対象とした。【小児血管炎班による高安動脈炎の調査】高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査を進めている。【大型血管炎の全国アンケート調査】全国医療機関を対象とし、2017年度にTAK またはGCA と診断されている患者を、カルテ情報など既存資料に基づき調査する。

- C. 結 果：【診断基準と重症度分類】バージャー病の診断基準の修正希望を厚労省に提出した。【ガイドライン改訂】英訳したダイジェスト版 CPG を2019年8月に Circulation Journal へと投稿し、2019年8月25日に同誌に受理された。今後、オンライン掲載予定である。【班での大型血管炎の疫学調査】（前向き研究）2015年3月から2019年3月までの登録終了時点までで、新規発症の TAK70例、GCA121例、合計191例が登録された。それぞれ主治医判断の疾患名を用いたが、うち ACR 分類基準を満たしたのは GCA 79%、TAK 59%であった。これは後ろ向きの解析においても、ほぼ同様の結果であった（詳細は前向きコホートの抄録を参照）。（後ろ向き研究）TAK166例、GCA145例、合計311例が登録された。GCA の後ろ向きデータでは、副腎皮質ステロイド療法で12週までに寛解を達成できない症例と寛解達成後に再燃した症例を解析し直して、ベースラインで大動脈病変がある症例は、寛解を達成しにくい、あるいは再燃することを示すことが出来た。大動脈病変の中では、大動脈分枝の病変より大動脈本幹の病変が poor outcomes と関連していた。現在、再解析した結果をもとに論文を再投稿するための準備中である。TAK の後ろ向きデータは、現在、データ解析と論文作成を進めている。【臨床個人調査票の解析】（TAK の臨床個人調査票解析）平均 PSL 初期量は 34.4 mg、罹病期間 0-5 年での免疫抑制薬併用率は 44%であった。炎症マーカーは罹病期間が長くなるにつれて低値となっていた。大動脈弁閉鎖不全、虚血性心疾患、脳梗塞、腎不全などの合併率は罹

病期間が長くなるにつれて高値となっていた。生活制限がある患者は罹病期間に応じて 31～53%、介護を要する患者は 7～17%であった。就職者の割合は罹病期間に関わらず 50%未満であり、日本人女性の就職率（約 70%）よりも少なかった。血管病変の進行により、生活上の制限をきたし就職率が低下すると考えられた。以上の結果を、2019 年 11 月 10 日に米国リウマチ学会（アトランタ）で発表した。今後、論文投稿を行う予定である。（バージャー病の臨床個人調査票解析） 受給者数および推定有病率は 2000 年の 10,089 人、7.95/10 万人から 2014 年 7,043 人、5.54 人/10 万人に漸減した。バージャー病の臨床個人調査票（2013～2014 年）の解析では、前回報告した内容をベースとして、現在論文投稿中である。【小児血管炎班による高安動脈炎の調査】現在倫理委員会承認 13 施設、症例の登録が 14 例（2019 年 11 月 1 日現在）である。小児 TAK 患者、保護者に向けた疾患・治療説明書を作製して、出版準備中である。【大型血管炎の全国アンケート調査】1 次調査では、対象 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 TAK が 2725 名、GCA が 1701 名。診断基準合致患者数は TAK が 2620 名、GCA が 1380 名、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、TAK で 1.08（2825/2620）に対して、GCA では 1.23（1701/1383）であった。TAK の全国患者数推計値は、5480 名（95%信頼区間 4960-6000 名）、GCA 推計患者数は 3420 名（95%信頼区間：3020-3800 名）であった（以上は 2019 年 3 月末時点）。現在、2019 年 5 月到着分を最終として再集計中。また、本年 6 月より二次調査（罹病期間、罹患血管、治療内容など）を遂行中である。9 月 6 日時点で、TAK は、対象施設 458 施設中、調査票返却施設は 215 施設、回収率は 46.9%。対象症例は 2813 例で、調査票返却数は 1421 症例、回収率は 50.5%。GCA は、対象施設 308 施設中、調査票返却施設は 142 施設、回収率は 46.1%。対象症例は 1684 例、調査票返却数は 832 症例、回収率は 49.4%で、10 月 30 日到着分を最終として現在集計中である。

- D. 考 察：大型血管炎臨床分科会での調査研究は何れも順調に進んでいる。班内での大型血管炎の疫学調査では主治医の診断で TAK, GCA の分類しており、前向き・後ろ向き調査ともに TAK では ACR 分類基準を満たさない症例が 4 割を占めたことから、診断基準を調査研究で得られた臨床的特徴を踏まえて検討する必要があると考える。
- E. 結 論：我が国での大型血管炎とバージャー病に対する診療と治療の実態を疫学調査、個人調査票の調査などにより明らかにすることは、CPG ガイドライン改訂、診断基準、重症度分類の改訂に重要な基盤となるため、非常に重要であり、引き続き調査を進める。

#### 4-2-2 高安動脈炎コホート研究

研究分担者氏名：

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 教授

- 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、TAK と GCA 両疾患について共通の疾患活動性評価を行う。後ろ向き研究において TAK に関するエビデンスを収集しその臨床像を明らかにするとともに、前向き研究によって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 のエビデンスの構築、現行の重症度分類の見直し、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も検討する。
- C. 結果：前向き研究は、2015 年 3 月から 2019 年 3 月の登録終了時点までで新規発症の TAK70 例、GCA121 例、合計 191 例が登録された。それぞれ主治医判断の疾患名を用いたが、うち ACR 分類基準を満たしたのは GCA 79%、TAK 59%だった。これは後ろ向きの解析でもほぼ同様の結果だった。平均発症年齢は GCA 73.1 歳、TAK 36.4 歳だった。発熱や全身倦怠感などの全身症状に差はみられなかったが、TAK では大動脈病変に伴う症状が有意に多く (84% vs 36%;  $P < 0.01$ )、GCA では頭蓋領域動脈病変に伴う症状、および PMR が有意に多かった (23% vs 47%;  $P < 0.01$ )。画像評価は造影 CT (GCA 89.3%、TAK 95.7%)、心エコー (GCA 84.3%、TAK 94.3%) と高頻度で施行され、PET-CT はいずれも約 6 割で施行された。TAK では上行大動脈～大動脈弓およびその分岐部に病変が有意に多く見られた。大動脈弁閉鎖不全症については差が見られなかった (TAK 32%、GCA 39%;  $P = 0.36$ )。HLA 検査は TAK で有意に多く施行され (68.6% vs 32.2%;  $P < 0.01$ )、HLA-B52 陽性は TAK 56.3%、GCA 25.6%だった。現在登録終了から半年が経過しており、TAK では 2 例死亡、5 例で転院・中止、GCA では 2 例死亡、4 例で転院・中止している。引き続き前向きに 3 年間のデータを収集中である。
- D. 考察：本検討では主治医の診断に従い TAK、GCA に分類した。後ろ向きコホート同様に特に TAK では ACR 分類を満たさない症例が 4 割を占め、臨床的特徴から診断基準を検討する必要性が考えられた。また、既報通り TAK では上行大動脈～大動脈弓およびその分岐部に病変を認め、HLA-B52 の疾患感受性が示唆された。そのほか、現時点での寛解導入時の免疫抑制療法、現時点での寛解・再発率についても検討する。
- E. 結論：研究計画に従い、前向きコホートにて詳細な経過調査を行っている。今後登録時データにおける臨床症状・画像所見、および経過調査における治療（ステロイド投与量・免疫抑制剤／生物学的製剤の種類、手術歴）と寛解・再発・合併症発症について、後ろ向き調査とあわせて報告していく。

### 4-2-3 巨細胞性動脈炎コホート研究

研究分担者氏名：

杉原 毅彦 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生涯免疫難病学講座 特任准教授  
中岡 良和 国立循環器研究センター・血管生理学部 部長  
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 教授  
吉藤 元 国立大学法人 京都大学大学院医学研究科 臨床免疫学病院講師 助教

- A. 研究目的：我が国での巨細胞性動脈炎(GCA)における 1) 臨床的特徴、2) 副腎皮質ステロイド(GCs)療法、免疫抑制薬、生物学的製剤の治療の現状、有効性、3) GCs療法中の重篤な有害事象の発現状況について解析を行い、本邦の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。
- B. 方法：「難治性血管炎に関する調査研究班」の研究班員および研究協力者の所属する施設およびその関連施設で、2007年4月1日から2014年3月31日に主治医の判断によりGCAと診断されて、新たにGCs療法が開始された患者、およびに再発例に対してプレドニゾロン(PSL)換算で0.5mg/kg以上を開始した患者あるいは生物学的製剤の投与が新たに開始された患者を対象に、後ろ向きに症例報告用紙でデータを収集し解析を行った。また2015年から2019年までに新規発症したGCAについて前向きコホートで寛解、再燃、画像アウトカム、有害事象に関して観察継続中で、観察期間は3年である。
- C. 結果：後ろ向き観察研究には145名のGCA患者(新規139名、再燃6名)が登録された。平均年齢73.7±7.7 GCA144名中、女性が66.9%、77.2%が1990 ACR GCA分類基準を満たした。側頭動脈生検は66.7%で行われ、145名中49.7%が生検で確定された。頭痛61.1%、側頭動脈異常所見58.0%、顎跛行36.4%、視力障害24.5%、失明4.2%、PMR42.1%、77名(53.1%)が画像所見で大動脈病変を認めた。大動脈病変を認めた患者の49%が左鎖骨下動脈、41%が右鎖骨下動脈、38%が右頸動脈、32%が左頸動脈、30%が上行大動脈、47%が大動脈弓、47%が胸部下行大動脈、53%が腹部大動脈を認め、腎動脈病変や腸間膜動脈病変は少なかった。病変の主体はMRI、CTによる動脈壁の壁肥厚あるいはFDG-PET CTによるFDGの取り込みで、動脈狭窄や動脈瘤の頻度は少なかった。8週までに転院等で観察終了となった21名を除き、124名について評価したところ、GCs 0.75mg/kgで開始され24週で104名が寛解を達成、52週では79名が寛解を維持した。寛解維持を達成できる患者は、頭蓋動脈病変の頻度が多く、大動脈病変の頻度が少なかった。12週までのGCsの投与量、ベースラインの免疫抑制薬使用頻度は両群で同一であった。多重ロジスティック解析による多変量解析では大動脈病変があると寛解達成しにくくなること(オッズ比0.22[95% CI 0.08-0.58])を示した。特に大動脈分枝病変より大動脈本幹の病変があると寛解を達成しにくくなる。
- D. 考察：後ろ向き研究のlimitationとして、寛解の評価のために画像所見での動脈瘤や狭窄の進行の有無を確認できていない点である。当初、欧米の先行研究同様に、活動性の症状、徴候がないことを寛解と定義して寛解維持を評価した。しかし、近年寛解基準への考え方が変わり、2018EULAR up-dataで定義されたように、大動脈病変を合併するGCAにおいては寛解を

判断するために血管狭窄や血管拡張の進行がないことを評価する必要がでてきた。後ろ向きの解析では寛解維持よりも再燃のほうがアウトカムとしてクリアであり、初発例 139 名を対象に 1 年の観察期間での、寛解未達成と再燃に関連する因子を、コックス比例ハザードモデルで再評価したところ、寛解未達成あるいは再燃のリスクは大動脈病変があると 3.5 倍に上がった。大動脈病変特に大動脈本幹の病変があると再燃しやすいことは欧米からも報告がなく、論文報告する。

後ろ向き研究では画像所見のアウトカムを評価できていないが、前向き研究では 1 年おきの画像フォローを実施しているため、画像評価を含めた寛解維持の達成率とダメージの評価、3 年間の長期成績の評価を前向き研究の中で行う。

本研究の強みは、高安動脈炎 (TAK) と共通の CRF を使用して評価していることから、後ろ向き、前向きのデータを使用して両疾患の臨床像の違いや治療反応性の違いを評価できる。後ろ向き研究の成果を GCA と TAK で論文化後、両疾患の違いを示していく。

- E. 結 論：本邦の GCA の臨床像の実態とコルチコステロイドの使用状況が明らかになった。大動脈病変、特に大動脈本幹の病変があると、GCs 療法に対する初期治療の反応性が悪いが再燃しやすいことが確認され、前向きコホートでの検証を引き続き行い、今後の GCA の診療ガイドライン改訂に有用なエビデンスの作成と重症度分類の見直しを検討していく。

#### 4-3 小児血管炎研究

研究分担者氏名：

高橋 啓 東邦大学医療センター大橋病院病理診断科・教授

研究協力者氏名：

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 講師

中野 直子 愛媛県立中央病院小児科 医監部長

伊藤 秀一 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学 教授

神田祥一郎 東京大学小児科 特任講師

三浦健一郎 東京女子医科大学腎臓小児科 講師

服部 元史 東京女子医科大学腎臓小児科 教授

小林 徹 国立成育医療研究センター臨床研究開発センター 室長

鮎沢 衛 日本大学医学部小児科 准教授

鈴木 啓之 和歌山県立医科大学小児科 教授

- A. 研究目的：小児領域における難治性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、川崎病、AAV）研究を横断的に推し進める。
- B. 方法：【高安動脈炎】①高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査を進める。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を行う。③小児TAK患者・保護者に向けた疾患・治療説明資料を作成する。【結節性多発動脈炎】PAN WG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。【川崎病】①本班、日本川崎病学会、日本川崎病研究センターによる「川崎病診断の手引き」の作成、公開を行う。②川崎病市民公開講座を後援する。【ANCA関連血管炎】小児血管炎、MPA/GPA WG、EGPA WG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：【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」として、大型血管炎コホート研究対象施設を中心に倫理委員会承認と対象症例の蓄積を行っている。（2019. 11. 1現在、倫理委員会承認13施設、登録14症例）。②大型血管炎全国疫学調査データによる小児期発症高安動脈炎症例の解析研究を企画。2019. 11. 1現在、疫学調査の2次調査を実施中。③「小児発症高安動脈炎の子どもと親のためのガイド」を小児リウマチ学会所属の研究協力者が執筆完了し、現在出版準備中。④市民公開講座や関連学会にて広報活動を行った：第118回日本皮膚科学会総会教育講演22「リウマチ内科医・腎臓内科医・小児科医を招いた血管炎シンポジウム第2弾（2019. 6 名古屋）、第29回日本小児リウマチ学会総会「アフタヌーンセミナー1 血管炎症候群の成因と治療の実際」（2019. 10 東京）。【結節性多発動脈炎】PAN WG：『治療の手引き（仮題）』の完成を目指し作業を継続している（主に皮膚動脈炎を担当）。更に小児のPANとその治療について概説を加えた。【川崎病】①2019. 6「川崎病診断の手引き」が公表され日本川崎病学会HPに掲載された。現在、小児科学会誌、小児循環器学会誌に投稿準備中である。②2019. 10. 25 第39回日本川崎病学会「アフタヌーンセミナー 川崎病診断の手引き 改訂第6版の変更点について」にて解説を行った。③同日本川崎病学会にて市民公開講座が開催

された。④本班研究協力者が参加し日本循環器学会「川崎病心血管後遺症ガイドライン」改訂作業が完了しつつある。⑤本班研究協力者が参加し日本小児循環器学会「川崎病急性期治療ガイドライン」改訂作業が始まった。⑥第25回川崎病全国調査成績が公表され、新規患者の増加などの実態が明らかになった。【ANCA関連血管炎】EGPA WG：『治療の手引き（仮題）』の完成を目指し作業を継続している。CQの設定、エビデンスプロファイル、EtDテーブルの作成が完了し推奨文・解説の記載を行う。2019年6月～2019年11月EGPAの『治療の手引き（仮題）』の完成を目指してその最終的な仕上げに注力した。

- D. 考 察：小児血管炎研究における活動は順調に進んでいる。
- E. 結 論：今後も臨床分科会内で研究を継続すると共に、小児血管炎研究体制として情報有を図る。

#### 4-4-1 DCVAS

研究分担者氏名：

藤元 昭一 宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座 教授  
猪原登志子 京都府立医科大学附属病院臨床研究推進センター 講師  
川上 民裕 東北医科薬科大学医学部皮膚科 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学講座 教授  
坂東 政司 自治医科大学医学部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

研究協力者氏名：

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 京都大学医学部附属病院腎臓内科 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 特任教授  
佐藤 祐二 宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授  
塚本 達雄 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 主任部長  
中島 裕史 千葉大学医学部 アレルギー・臨床免疫学 教授  
濱野 慶朋 順天堂大学医学部病理・腫瘍学講座 准教授  
湯村 和子 東北医科薬科大学 腎臓内分泌内科 教授  
柴田 茂 帝京大学医学部内科学講座 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し、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にて行う。日本での検討事項は当研究班に報告され、論議事項は当研究班にて決定する。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。②Clinical vignette expert panel review に参加し、仮想症例の review を行う。③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、研究班内で会議内容を共有する。
- 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。②Clinical vignette expert panel reviewに参加し、仮想症例の review を行い、これらの結果が解析され、いくつかの疾患で新たな分類基準案が学会発表された。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 : DCVAS の登録症例ならびに clinical vignette expert panel review の解析から各疾患の新たな分類基準案が作成されており複数が学会発表されている。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深く寄与している。最近では DCVAS の症例データを用いた研究において論文化もなされている。

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。

#### 4-4-2 V-PREG

研究分担者氏名：

河野 肇 帝京大学医学部内科学講座 教授

猪原登志子 京都府立医科大学附属病院臨床研究推進センター 講師

オブザーバー氏名：

鈴木 和男 帝京大学アジア国際感染症制御研究所 所長

- 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。
- 血管炎においては妊娠がどのような経過をとるのか、また逆に妊娠が血管炎の経過にどのような影響を及ぼすかについては明らかではない。患者が自らインターネットサイトに登録を行うレジストリー研究 V-PPRN (Vasculitis Patient-Powered Research Network) の一つとして妊娠に特化した研究 V-PREG (Vasculitis Pregnancy Registry) が行なわれている。
- B. 方法：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。
- C. 結果：現時点では 76 人が参加している。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、プロトコール、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：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。

### 4-4-3 新たな国際共同研究 結節性多発動脈炎のフェノタイプの解析

研究分担者氏名：

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

- 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：2019 年 6 月時点でトルコから 100 例、イギリスから 47 例、スロベニアから 14 例、メキシコから 29 例、日本から 39 例の合計 229 例のデータを収集。男：女=130：99、発症年齢の中央値は 38 歳。4 例は HBV 関連、7 例は ADA2 欠損、14 例は FMF 関連で、20.5%が皮膚型 PAN であった。治療については、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、23 例が死亡、うち 6 例が原病死であった。クラスター解析では 4 つのサブグループが同定された（①アンギオ所見あり、②神経炎あり、③遺伝子異常あり、④皮膚型）。
- D. 考察：血管炎症候群の中でも希少な PAN に関し、多国間の協力によりフェノタイプやアウトカムについて貴重な情報を得ることができた。
- E. 結論：PAN には 4 つの亜型が存在する。

#### 4-4-3 新たな国際共同研究

##### 皮膚血管炎の多施設共同ランダム化比較試験

(A randomized multicenter study for isolated skin vasculitis)

研究分担者氏名：

猪原登志子 京都府立医科大学附属病院臨床研究推進センター 講師

研究協力者氏名：

川上 民裕 東北医科薬科大学医学部皮膚科学教室 主任教授

- A. 研究目的：皮膚血管炎は皮膚症状に限局した血管炎である。実臨床において、コルヒチン、ダブソン（ジアフェニルスルホン：DDS）、アザチオプリンが使用されることが多いものの、これら治療薬に対するエビデンスをもつ臨床試験はこれまで存在しなかった。皮膚血管炎における多施設共同ランダム化比較試験（A randomized multicenter study for isolated skin vasculitis：ARAMIS）NCT02939573、は、皮膚血管炎（皮膚動脈炎、IgA 血管炎、皮膚白血球破砕性血管炎）を対象とし、コルヒチン、ダブソン、アザチオプリンの治療効果について比較する多施設共同ランダム化国際臨床試験である。
- B. 方法：米国 Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC) Peter Merkel, Christian Pagnoux, Jeffrey Krischer、およびペンシルバニア大学皮膚科 Robert Micheletti を Central PI として北米約 40 の施設で実施する。適格基準を満たした 18 歳以上の皮膚血管炎患者を対象とする。登録後、コルヒチン、DDS、アザチオプリン投与の 3 群に 1:1:1 にランダム化され、6 か月間投与を行った後、奏効率を評価する（Stage 1）。Stage1 の期間中に治療不成功/再発/有害事象が判明した場合、Stage 1 の治療を中止し、残りの 2 つの試験薬のうちの 1 つにランダム化された後、6 か月間投与を行う（Stage 2）。Stage 1 での試験薬に奏功し、Stage 1 期間を完了した場合、Stage 1 で割り付られた試験薬の投与を Stage 2 においても継続する。主要評価項目は各試験ステージ（Stage 1 および Stage 2）における、6 ヶ月時での治療反応性を有する被験者の割合である。評価は、登録時、1 か月後、3 か月後、6 か月後、9 か月後、12 か月後、中止時に一般血液検査、尿検査、医師/患者による全般的評価、QOL 評価（Skindex、SF36）を行う。全世界での目標症例数は 90 例で、このうち日本では東北医科薬科大学病院において研究責任医師を川上民裕とし、12 例の登録を目指す。
- C. 結果：北米においては 2017 年 1 月に試験が開始され、2019 年 11 月時点で、14 施設が施設登録を完了し、34 例が登録されている。日本においては、東北医科薬科大学病院を実施医療機関として実施することを決定し、A RAMIS-JP-WG を結成、東北医科薬科大学病院臨床研究推進センターの支援のもと 2018 年 11 月に第 1 回 WG 会議を開催後、月 1 回の Web 会議で試験開始準備を行っている。本試験は、米国 National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS)、National Center for Advancing Translational Science (NCATS) の管理下で実施されるため、The United States Department of Health and Human Services, The Office for Human Research Protections の The Federalwide Assurance

が必要であり、2019年1月に Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital として FWA00027691 を獲得した。日本での実施は研究・開発計画支援担当機関を京都府立医科大学附属病院臨床研究推進センター (CTREC) とし、2019年11月に京都府立医科大学臨床研究審査委員会 (CRB5180001) に申請を行った。

- D. 考 察: 皮膚血管炎は2012年の Chapell Hill 分類改訂で、Single Organ Vasculitis (SOV) に分類された。皮膚血管炎においては質の高い臨床試験が欠乏しており、実臨床の経験と専門家の意見に基づいて血管炎の治療方針が決定されてきた。本試験は皮膚血管炎に対し、コルヒチン、DDS、アザチオプリンでの治療のどれが適切であるのかというクリニカルクリニカルクエスチョンに基づいている。本試験は皮膚血管炎患者の治療エビデンスを構築し、ガイドラインおよび標準治療の確定に大きく貢献することが期待される。本試験に日本が参画することで、国際的なガイドライン形成に日本が参画できることになり、その実施意義は高い。

#### 4-5 難治性血管炎に関する調査研究班 臨床病理分科会 2019 年度活動報告

分科会長：

石津 明洋 北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学 教授

研究分担者氏名：

川上 民裕 東北医科薬科大学医学部皮膚科 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

研究協力者氏名：

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 公益財団法人田附高風会医学研究所北野病院腎臓内科 客員研究員

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

B. 方法：

1. 血管炎病理診断コンサルテーションシステムの運用
2. 血管炎病理学的所見における未解明問題への取り組み
  - 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. 結果報告：

4-5-1. 血管炎病理診断コンサルテーションシステムの運用

2019年6月28日以降、抄録提出時までに5件のコンサルテーション依頼があった（VC025～VC029）。VC025～VC027は報告済み。前回持ち越したVC021～VC024並びに今回のVC025～VC027をバーチャルスライド化し、分科会構成員で共有した。

コンサルテーション症例（T06）のCase ReportがModern Rheumatology Case Reportに採択された。

コンサルテーション症例（VC024とVC026）について、11月2日開催の第24回日本血管病理研究会で、症例検討を行った。

血管炎病理学的所見における未解明問題への取り組みについて、それぞれの進捗をワーキンググループ座長より報告する。

4-5-2. GCA の大型血管病変（報告：菅野）

4-5-3. AAV の上気道生検組織の病理学的特徴（報告：宮崎）

4-5-4. PAN の皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違（報告：石津）

D. 考察：研究は計画通り実施されており、目的は達成されている。

#### 4-5-2 GCA の大型血管病変

研究分担者氏名：

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  
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  
鬼丸 満穂 九州大学大学院医学研究院病理形態学講座 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  
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、当研究班の班員に対する情報提供の依頼など、いくつかの方策を用い、事前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。その上で多施設共同研究の枠組みで倫理審査を受け、その後、症例についての詳細なアンケートに記入する形で臨床情報の提供を受け、併せて病理組織標本の提供を受けることとした。
- C. 結果：事前アンケートにより、C-GCA with EECI の可能性のある症例は 3 例で、EC-GCA と考えられる症例は 14 例あった。その後、これら症例を有する施設を含む多施設共同研究の枠組みで信州大学医学部医倫理委員会の審査を受け、研究実施の承認を受けた（承認番号 4452）。
- 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：現在、症例を持つ施設に詳細な臨床情報と病理組織標本の提供を依頼しており、一部の施設からは EC-GCA 症例の病理組織標本の提供を受けている。引き続いて組織像の検討に入りたい。

#### 4-5-3 AAV の上気道生検組織の病理学的特徴

研究分担者氏名：

宮崎 龍彦 岐阜大学医学部附属病院 病理部 臨床教授  
石津 明洋 北海道大学保健科学研究所・病態解析学 教授

研究協力者氏名：

武曾 恵理 田府興風会医学研究所附属北野病院陣泌尿器科センター腎臓内科 客員研究員  
小川 弥生 NPO 法人 北海道腎病理センター 副理事長  
中沢 大吾 北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学 助教  
黒川真奈絵 聖マリアンナ医科大学大学院疾患バイオマーカー・標的分子制御学 大学院教授

- 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。次の段階として、上記の群を Training Set と Testing Set に分けて、研究分担者・研究協力者でその組織像をシェアし、プレリミナリーな解析で見いだしたパラメーターが反映されるか否かを解析した。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有意差を認めた、筋性動・静脈炎の有無、筋性動・静脈の閉塞の有無、浮腫、好酸球浸潤、形質細胞浸潤の各パラメーターの妥当性を検証するために、Training Set と Testing set に分けた。同一患者からの複数生検があるものに関しては、検体を絞り込み、OMAAV 症例数を当初の 34 例から 17 例に訂正した。男女比ほぼ同じで、平均年齢も ± 2 歳以内に収めることができた。現在、解析進行中である。
- D. 考 察：training set と検出したパラメーターを validate する testing set に分けて設定することにより、統計学的妥当性をもって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が期待される。

#### 4-5-4 PANの皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違

研究分担者氏名：

石津 明洋 北海道大学大学院保健科学研究院 病態解析学 教授

川上 民裕 東北医科薬科大学医学部 皮膚科 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

研究協力者氏名：

加藤千恵次 北海道大学大学院保健科学研究院 医用生体理工学 教授

A. 研究目的：皮膚生検で壊死性血管炎を認める疾患には、皮膚以外の全身臓器にも壊死性血管炎を認める結節性多発動脈炎（全身型：PAN）と皮膚以外には壊死性血管炎を認めない皮膚動脈炎（皮膚限局型：CA）があり、典型例では両者は臨床的に鑑別可能である。しかしながら、皮膚科臨床では、壊死性血管炎は皮膚に限局するものの、発熱や体重減少などの全身症状を伴い、全身型との中間型もしくは全身型への移行型に相当すると考えられる症例が存在する。このような境界型ともいふべき症例の皮膚生検組織と、全身型 PAN ならびに皮膚限局型 CA の生検組織の異同については明らかとなっていない。そこで、本研究では近年目覚ましい発展を遂げている人工知能（AI）技術を用いて、以下のことを明らかにすることを目的とする。

① 臨床的典型例の PAN（全身型）と CA（皮膚限局型）の皮膚生検画像を AI に学習させ、両者の組織学的鑑別が可能かどうか明らかにする。

② PAN（全身型）と CA（皮膚限局型）の皮膚生検の組織学的鑑別が可能である場合、臨床的に境界型と判断された症例の皮膚生検画像を AI に読ませ、PAN（全身型）、CA（皮膚限局型）のいずれと判定するか明らかにする。

B. 方法：PAN（全身型）、CA（皮膚限局型）、境界型の皮膚生検画像（HE 染色 40 倍、各 15 枚、75 枚、64 枚）に対し、Python3 のライブラリ Augmentor を使用して、それぞれ 10,000 枚まで増幅した。それらをトレーニングデータとテストデータに、無作為に 85：15 に分割し、AI（ディープニューラルネットワーク）に学習させた。

C. 結果：

① AI はテストデータの PAN（全身型）と CA（皮膚限局型）の皮膚生検画像を、正解率 85% で鑑別した。

② AI はテストデータの境界型の皮膚生検画像を PAN（全身型）とは正解率 85% で鑑別したが、CA（皮膚限局型）とは区別しなかった。

D. 考察：PAN（全身型）と CA（皮膚限局型）の皮膚生検組織は組織学的に鑑別できる可能性がある。症例数を増やし、鑑別の精度を上げる必要がある。また、AI が皮膚生検組織のどのような所見に着目し、両者の鑑別を行ったのか、今後 Grad-CAM 解析を行い、明らかにする予定である。一方、境界型に相当する症例については、皮膚生検の組織学的所見では CA（皮膚限局型）と区別できない可能性が高い。全身症状の詳細な把握と慎重な経過観察、皮膚以外の臓器の血管炎に対する精査などにより、PAN（全身型）またはそれへの移行を見逃さない注意が必要と考えられる。

#### 4-6 横断協力分科会

研究分担者氏名：

◎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
川上 民裕	聖マリアンナ医科大学 皮膚科 准教授
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	和歌山県立医科大学医学部リウマチ・膠原病科学講座 教授

研究協力者氏名：

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、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

2. 2019年、2月16日に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た。本年度は仙台市中小企業活性化センターにて2月9日(日) AM9時～13時の間に、血管炎市民公開講座を開催する。

### 3. 関連学会との合同シンポジウム

第63回日本リウマチ学会総会が4月15日から17日まで開催され、「リウマチ学領域の難病研究の最新情報」の表題にて厚生労働省の難病調査研究班の合同シンポジウムが行われた。1)厚労省研究班自己炎症性疾患での取り組み 京都大学医学部附属病院 西小森 隆太、2)パーチェット病の遺伝子解析研究 横浜市立大学眼科 竹内 正樹、3)難治性血管炎に関する調査研究の最新情報 東京女子医科大学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 針谷 正祥、4)自己免疫疾患に関する調査研究班の取り組み 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座 森 雅亮、5)強皮症調査研究班の研究活動について 熊本大学大学院皮膚病態治療再建学分野 尹 浩信、6)IgG4関連疾患研究班の現状 関西医科大学 内科学第三講座 岡崎 和一の各講師の講演が実施された。

また、2019年6月6日に開鎖された第118回日本皮膚科学会総会にて再び横断分科会との合同シンポジウムが「リウマチ内科医・腎臓内科医・小児科医を招いた血管炎シンポジウム(第2弾)」の表題にて名古屋国際会議場で開催された。1)リウマチ・膠原病内科からみた皮膚血管炎 和歌山県立医科大学附属病院リウマチ・膠原病科 藤井 隆夫、2)腎臓内科医からみた皮膚血管炎 杏林大学第一内科学腎臓・リウマチ膠原病内科 要 伸也、3)小児科医が接する皮膚血管炎～小児血管炎症候群を中心に～ 東京女子医科大学病院膠原病リウマチ痛風センター小児リウマチ科 宮前多佳子、4)皮膚科医からみた皮膚血管炎と全身性血管炎 岐阜大学皮膚科 清島真理子の各講師の講演の後に診療科の垣根を低くする重要性をテーマに総合討論が行なわれた。

また、第62回日本腎臓学会学術総会が2019年6月21日～23日に名古屋国際会議場で開催され、1)ANCA関連血管炎診療ガイドライン2017の概要 青梅市立総合病院リウマチ膠原病科 長坂 憲治、2)各診療科からみたANCA関連血管炎診療ガイドラインとエビデンス・プラクティスギャップ 和歌山県立医科大学附属病院リウマチ・膠原病科 藤井 隆夫、3)血管炎の国際共同研究 宮崎大学血液・血管先端医療学講座 藤元 昭一、3)ANCA関連腎炎のマネジメント 杏林大学腎臓・リウマチ膠原病内科 要 伸也、4)RemIT-JAV/RemIT-JAV-RPGN 関連研究から得られた知見 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 佐田 憲映、5)急速進行性糸球体腎炎 RPGN 診療ガイドラインと今後の課題 筑波大学腎臓内科 臼井 丈一の各講師による講演が行われた。