

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 難治性血管炎診療のエビデンス構築のための戦略的研究
2. 研究開発代表者： 有村義宏（杏林大学・医学部第一内科 腎臓・リウマチ膠原病内科）
3. 研究開発の成果

[はじめに] 全身性血管炎は希少性・難治性疾患であり治療法はいまだ確立していない。その中でも高安動脈炎、抗好中球細胞質抗体関連血管炎（anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: AAV）は、わが国での臨床像・治療状況、および病因・病態に関し依然として不明な点が多い。従って、これらの疾患の診療ガイドライン作成には、臨床像、治療法および病因・病態に関する質の高いエビデンスの確立が急務である。

[目的] 本研究班の目的は、厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班（政策研究事業）により遂行されているガイドライン作成・改定に関し、政策研究事業では実施困難な臨床研究、病因・病態研究を行うことで、より質の高いエビデンスを構築・提供し、難治性血管炎の治療標準化や診療ガイドラインにおけるCQをより高いレベルで解決することである。

[対象・方法] 難治性血管炎の中でも特に高安動脈炎およびAAVを対象とし、日本医療研究開発機構により支援された牽引的研究体制に基づく専門施設による全国的研究体制（オールジャパン体制）を構築し、厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班と合同で研究を遂行する。本研究班を戦略的臨床研究分科会と戦略的病因・病態研究分科会に分け、臨床研究として、①大型血管炎（高安動脈炎、巨細胞動脈炎）の前向き・後ろ向き登録研究、②AAV患者に対する治療の有効性解析、③全身性血管炎のシステマティックレビュー（SR）から見た我が国におけるリサーチアジェンダの検討、④AAV患者に於けるリツキシマブ使用血管炎患者の前向きコホート研究、⑤AAV国際共同臨床試験（PEXIVAS研究：AAVに対する血漿交換療法）などの研究を実施する。病因・病態研究としては、①血管炎に関するゲノムマーカーの同定と評価、②サイトカイン・タンパク・ペプチドマーカーの同定と評価、③新規自己抗体の同定と評価などの研究を遂行する。

[結果] 戦略的臨床研究分科会では、大型血管炎の前向き・後ろ向き登録研究に関するプロトコールを作成し倫理委員会の承認を受けると共に調査を開始した。AAV に対する治療の有効性解析は、寛解導入療法、寛解維持療法に関する我が国のコホートデータを用いた解析を行い、追跡研究で集積したデータベースおよび収集した画像などを用い、寛解、生存、腎生存、再燃、肺画像について検討した。リサーチアジェンダの検討では、AAV のシステマティックレビューを実施し、今後解決すべき臨床的課題を検討した。リツキシマブ使用 AAV 患者前向きコホート研究では研究計画を作成し、倫理審査委員会の承認を受け調査を開始した。AAV に関する国際共同臨床試験（PEXIVAS）に関しては我が国からの症例を登録した。戦略的病因・病態研究分科会では、高安動脈炎の疾患関連遺伝子 *MLX* の SNP による Q139R 変異が、NLRP3 インフラマソームの活性化を介し発症や病状進展に関与する可能性を示した。また、血管炎では病変局所に浸潤する B 細胞における CD72 発現が低下すること、AAV 患者では好中球からの fiber-NETs（線維状好中球細胞外トラップ）の放出状態が病勢マーカーになる可能性を見出した。さらに抗ラクtoferrin 抗体による NETs 形成の誘導、PSPT（抗ホスファチジル セリン・プロトロンビン）抗体と皮膚血管炎発症との関連を明らかにした。

[考察および結論]：これらの研究を継続し、成果を診療ガイドラインの改定に取り入れることで、厚生労働行政の課題の一つである全身性血管炎診療の標準化、均てん化に寄与・貢献が可能である。

