

ANCA関連血管炎の 診療ガイドライン(2014年改訂版)

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業

難治性血管炎に関する調査研究班
榎野博史

進行性腎障害に関する調査研究班
松尾清一



序

2011年に当時の厚生労働省ANCA関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班（研究代表者：尾崎承一）、難治性血管炎に関する調査研究班（研究代表者：槇野博史）、進行性腎障害に関する調査研究班（研究代表者：松尾清一）の3班合同でANCA関連血管炎の診療ガイドラインを作成し発刊した。

その後、わが国から新たな研究成果が報告されたこと、そして海外ではチャペルヒル分類の改訂が行われ公表されたことなどを受けて、本ガイドラインの改訂作業を行った。初版の構成・執筆担当者には大きな変更は加えず、チャペルヒル分類の改訂で行われた疾患名の変更を反映させるとともに、最近得られた新しい知見を盛り込んだ改訂を行っている。

初版発行後に得られた研究成果を踏まえて、最後に現在の課題を更新した。

本ガイドラインがANCA関連血管炎診療の一助となることを期待する。

2014年2月26日

難治性血管炎に関する調査研究班

槇野博史

進行性腎障害に関する調査研究班

松尾清一

初版への序

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎はわが国で増加の著しい血管炎の一つである。この血管炎には顕微鏡的多発血管炎（MPA）、Wegener肉芽腫症（WG）、アレルギー性肉芽腫性血管炎/Churg-Strauss症候群（AGA/CSS）、腎限局型血管炎（RLV）の4疾患が含まれる。WGではプロテイナーゼ3（PR3）特異的なANCAの陽性率が高く、他の3疾患ではミエロペルオキシダーゼ（MPO）特異的なANCAの陽性率が高い。わが国のANCA関連血管炎のなかではMPO-ANCA陽性のMPA患者が、PR3-ANCA陽性のWG患者の約3倍以上を占めている。一方、欧米では逆に、WGがMPAより頻度が高い。このようにわが国のANCA関連血管炎患者の疫学や病態は欧米と大きく異なっており、わが国独自の診療ガイドラインが求められてきた。

ANCA関連血管炎は予後不良とされていたが、寛解導入における大量糖質コルチコイド（GC）+シクロホスファミド（CY）の併用療法により予後は改善された。しかし、維持療法中の高い再燃率やCYの副作用などの問題があり、その解決のためにランダム化比較対照試験（RCT）が欧米で盛んに行われた。その結果、GC+CYの寛解導入療法による高い寛解導入率（約90%）や、少量GC+アザチオプリン（AZA）の寛解維持療法としての有用性が明らかとなった。しかし、疫学の違いを反映して、これらのRCTでは対象患者の多くはWGであり、MPAの多いわが国のANCA関連血管炎患者への適用には問題があった。そのような背景に基づき、これまでの難治性血管炎研究の成果に基づいた診療プロトコルを立案し、エビデンスに基づく日本人患者のための治療法確立の第一歩が厚生労働省の三つの研究班合同で施行された。これがJMAAV試験である。

この前向き臨床試験では6カ月の寛解導入期間と、その後の12カ月の寛解維持期間にわたる、計18カ月間の経過が観察された。17施設より52症例が登録され、2008年3月に試験が終了した。除外症例を除く48症例が解析対象となり、その内訳は最重症例

2例、重症例23例、軽症例23例であった。18カ月まで経過を追えた47症例において、寛解率89.4%、死亡率10.6%、末期腎不全移行率2.1%、再燃率19.0%という結果が得られた。今回、ANCA関連血管炎の診療ガイドラインを策定するにあたり、本疾患の診療に携わるリウマチ専門医、腎臓専門医、呼吸器専門医、皮膚科専門医などに寄与することを第一義的に考慮した。発刊にあたっては日本内科学会、日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本呼吸器学会、日本皮膚科学会などの関連学会からも意見を求めて修正を加えている。2008年に日本循環器学会から公表された血管炎症候群の診療ガイドラインは大型血管炎を主体としたため、ANCA関連血管炎の記述は制限されたが、本診療ガイドラインではわが国の研究成果のみならず、欧州の二つのガイドラインの紹介も取り入れて、現時点におけるANCA関連血管炎の診療に関する標準的なガイドラインの作成に努めた。

本診療ガイドラインの対象疾患はMPAとRLVが主体であるが、WGとAGA/CSSについても必要に応じて記載した。構成としては総論（第1章）に続き、疾患概念（第2章）、診断と分類基準（第3章）、治療法（第4章）の順に記載した。各章においては、まず欧州のガイドラインのまとめを中心にグローバルスタンダードを紹介し、ついで日本の現状についてJMAAVの解析結果を中心に紹介した。特に、治療法においては、評価法、寛解導入療法、寛解維持療法、合併症対策、再燃時の治療法、難治性症例に対する治療法に分けて、現時点でわが国の診療に最良と考えられる方法を提示した。最後に、ANCA関連血管炎についての今後の課題（第5章）として、関連学会の意見も踏まえて、現時点で残された問題点と、その解決のために今後取り組むべき方向性への提言を掲げた。

本診療ガイドラインがANCA関連血管炎の診療に携わるすべての医師の診療現場でお役に立ち、患者さんが等しく最良の治療を受けられる指標となることを祈念して、序文とさせていただきます。

2011年2月

ANCA関連血管炎のわが国における治療法の確立のための

多施設共同前向き臨床研究班

尾崎承一

難治性血管炎に関する調査研究班

槇野博史

進行性腎障害に関する調査研究班

松尾清一

目次

序 iii 略語一覧 viii 執筆者一覧 x

第1章 総論

1.1 対象疾患	1
1.2 欧米ガイドラインの紹介	2
1.3 疫学	2
1.4 わが国の臨床研究	3
1.5 ガイドライン作成の基本方針	4

第2章 疾患概念

2.1 AAVの疾患概念	7
2.2 MPAの自然歴	9
2.3 RLVの自然歴	10
2.4 環境因子と遺伝因子	10
2.4.1 環境因子	10
2.4.2 遺伝因子	11
2.5 ANCAの意義	12
2.5.1 ANCAとANCA関連血管炎	12
2.5.2 ANCAの標的と作用：血管炎誘発：機構解析	13
2.5.3 AAVの病態解析や治療法開発に有用なモデルマウス	15
2.5.4 最後に	15

第3章 診断と分類基準

3.1 MPAの厚生省の診断基準、病型分類	20
3.1.1 診断基準	20
3.1.2 病型分類	22
3.2 RPGNの診断基準	23
3.3 グローバルな現状	25
3.3.1 ACR分類	25
3.3.2 CHCC1994分類	25
3.3.3 EMEA (European Medicine Agency) アルゴリズム (Wattsらのアルゴリズム)	26
3.3.4 CHCC2012分類	27
3.3.5 新分類基準策定の動向	28
3.4 鑑別診断	29
3.4.1 AAV:GPAとEGPAの鑑別	29
3.4.2 AAV以外の小型血管炎	30
3.4.3 膠原病関連血管炎	30
3.4.4 感染症関連血管炎	30
3.4.5 薬剤関連血管炎	30
3.4.6 血管炎類似病態を呈する疾患	31
3.5 ANCA関連血管炎の組織像	32
3.5.1 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)	32
3.5.2 多発性血管炎性肉芽腫症 (GPA)	32
3.5.3 好酸性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA)	32
3.6 腎病変の評価	36
3.6.1 総論	36
3.6.2 重症度分類	36
3.6.3 組織所見による評価：日本における評価法と 世界の現状	37
3.7 肺病変の評価	43
3.7.1 病型	43
3.7.2 重症度	44
3.7.3 評価法	45

Contents

3.8 その他の病変	48
3.8.1 皮膚病変	48
3.8.2 神経病変	50
3.8.3 腸管病変	52

第4章 治療法

4.1 治療と関連した用語の定義と評価法	59	4.3 寛解維持療法	83
4.1.1 BVAS	59	4.3.1 グローバルな使い方	83
4.1.2 VDI	61	4.3.2 日本の現状	86
4.1.3 寛解の定義	63	4.4 合併症対策	89
4.1.4 再燃の定義	63	4.4.1 グローバルな現状	89
4.1.5 難治性の定義	64	4.4.2 日本の現状：JMAAVの結果をふまえて	96
4.2 寛解導入療法	65	4.5 再燃時の治療法	104
4.2.1 グローバルな現状	65	4.5.1 再燃の判定	104
4.2.2 JMAAVプロトコール	68	4.5.2 再燃時の治療	105
4.2.3 RPGNの治療	72	4.6 難治性症例に対する新たな治療法	107
4.2.4 腎障害時の免疫抑制薬の注意点	78	4.6.1 グローバルな現状	107
		4.6.2 日本での現状	116

第5章 今後の課題

5.1 初版ガイドラインの意義	123	索引	130
5.2 進行性腎障害研究班RPGN分科会からの提言	124		
5.2.1 「RPGNの診療指針」作成後の課題と研究の進捗	124		
5.2.2 考察と課題	126		
5.3 難治性血管炎に関する調査研究班からの提言	127		
5.3.1 これまでに行った研究班で行ったAAVに関する臨床研究から	127		
5.3.2 現在研究班で行われているAAVに関する臨床研究	128		
5.3.3 これからの課題	128		

略語一覧

AAV	ANCA-associated vasculitis	ANCA関連血管炎
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
AE	adverse events	有害事象
AGA	allergic granulomatous angiitis	アレルギー性肉芽腫性血管炎
ANCA	anti-neutrophil cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質抗体
ATG	anti-thymocyte globulin	抗胸腺細胞グロブリン
AZA	azathioprine	アザチオプリン
BHPR	British Health Professionals in Rheumatology	英国リウマチ医療従事者協会
BSR	British Society of Rheumatology	英国リウマチ協会
BVAS	Birmingham vasculitis activity score	バーミンガム血管炎活動性スコア
c-ANCA	cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody	細胞質型抗好中球細胞質抗体
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference	チャペルヒルコンセンサス会議
CCr	creatinine clearance	クレアチンクリアランス
Cr	creatinine	クレアチニン
CRP	C-reactive protein	C反応性タンパク質
CsA	cyclosporin A	シクロスポリンA
CSS	Churg-Strauss syndrome	Churg-Strauss症候群
CY (CYC)	cyclophosphamide	シクロホスファミド
CYCAZAREM	cyclophosphamide versus azathioprine as remission maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis	ANCA関連血管炎の寛解維持法としてのシクロホスファミドとアザチオプリンの比較検討試験
15-DSG	15-deoxyspergualin	15-デオキシスパーガリン
EGPA	eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
ENT	ear, nose and throat (region)	耳鼻咽喉領域
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EULAR	European League Against Rheumatism	欧州リウマチ学会議
EUVAS	European Vasculitis Study Group	欧州血管炎研究グループ
GC	glucocorticoid	糖質コルチコイド
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過率
GPA	granulomatosis with polyangiitis	多発血管炎性肉芽腫症
HACA	human anti-chimeric antibody	ヒト抗キメラ抗体
HRCT	high-resolution computed tomography	高分解能CT
IIF	indirect immunofluorescence	間接蛍光抗体法
IMPROVE	the international mycophenolate protocol to reduce outbreaks of vasculitides randomized trial	血管炎における寛解維持試験のためのミコフェノールによるランダム化試験
IVCY	intravenous cyclophosphamide	シクロホスファミド間歇静注療法
IVIG	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
JMAAV	prospective study of the severity-based treatment protocol for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis	MPO-ANCA関連血管炎に関する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床研究
KIR	killer inhibitory receptor	キラー細胞抑制受容体

LEF	leflunomide	レフルノミド
LILR	leukocyte immunoglobulin-like receptor	白血球免疫グロブリン様受容体
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MPA	microscopic polyangiitis	顕微鏡的多発血管炎
MPO	myeloperoxidase	ミエロペルオキシダーゼ
MRA	malignant rheumatoid arthritis	悪性関節リウマチ
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NORAM	non-renal vasculitis alternative treatment with methotrexate	非腎症血管炎におけるメトトレキサート治療
MZR	mizoribine	ミゾリビン
PN	periarteritis nodosa	結節性動脈周囲炎
PAN	polyarteritis nodosa	結節性多発動脈炎
p-ANCA	perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody	核周囲型抗好中球細胞質抗体
PCP	pneumocystis pneumonia	ニューモシスチス肺炎
PR3	proteinase 3	プロテイナーゼ3
PSL	prednisolone	プレドニゾン
PTU	propylthiouracil	プロピルチオウラシル
RAVE	rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis	ANCA関連血管炎に対するリツキシマブとシクロホスファミドの比較検討試験
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較対照試験
RiCRAV	rituximab treatment of cyclophosphamide-resistant patients with ANCA-associated vasculitis	シクロホスファミド抵抗性ANCA関連血管炎に対するリツキシマブの有用性の検討
RITUXVAS	rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis	ANCA関連腎血管炎におけるリツキシマブとシクロホスファミドの比較検討試験
RLV	renal-limited vasculitis	腎限局型血管炎
RPGN	rapidly progressive glomerulonephritis	急速進行性糸状体腎炎
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
ST合剤	trimethoprim/sulfamethoxazole	トリメトプリム／スルファメトキサゾール
VDI	vasculitis damage index	血管炎障害指標
WEGENT	Wegener's Granulomatosis-Entretien trial	Wegener肉芽腫症における寛解維持試験
WG	Wegener's granulomatosis	Wegener肉芽腫症
WGET	the Wegener's Granulomatosis Etanercept trial	Wegener肉芽腫症におけるエタネルセプト試験

執筆者 一覧

渥美達也

北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学

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

有村義宏

杏林大学医学部第一内科

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

市川大介

聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

伊藤 聡

新潟県立リウマチセンターリウマチ科

伊藤孝史

島根大学医学部附属病院腎臓内科

猪原登志子

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター早期臨床試験部

白井丈一

筑波大学大学院人間総合科学研究科腎臓病態医学

岡田洋右

産業医科大学医学部第一内科

尾崎承一

聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科

川上民裕

聖マリアンナ医科大学皮膚科

木村朋由

仙台社会保険病院腎疾患臨床研究センター

木村健二郎

聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

熊谷俊一

神鋼病院膠原病リウマチセンター

栗原泰之

聖マリアンナ医科大学放射線医学

小林茂人

順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科

小林正貴

東京医科大学茨城医療センター腎臓内科

駒形嘉紀

杏林大学医学部第一内科

佐田憲映

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学

城 謙輔

仙台社会保険病院病理部

鈴木和男

帝京大学アジア国際感染症制御研究所

高崎芳成

順天堂大学医学部膠原病内科

田熊淑男

仙台社会保険病院腎疾患臨床研究センター

土屋尚之

筑波大学医学医療系分子遺伝疫学

辻 剛

神鋼病院膠原病リウマチセンター

土橋浩章

香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科

富永直人

聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

中澤 隆

大阪府済生会中津病院内分泌代謝・リウマチ内科

長田道夫

筑波大学医学医療系腎・血管病理学

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

新田孝作

東京女子医科大学第四内科

服部直樹

豊田厚生病院神経内科

針谷正祥

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学

平橋淳一

慶應義塾大学病院血液浄化・透析センター

平山浩一

成田赤十字病院腎臓内科

平和伸仁

横浜市立大学附属市民総合医療センター腎臓内科・血液浄化療法部

藤井隆夫

京都大学大学院医学研究科リウマチ性疾患制御学

藤元昭一

宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学

堀田哲也

北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学

堀越 哲

順天堂大学医学部腎臓内科

本間 栄

東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

槇野茂樹

大阪医科大学リウマチ膠原病内科

槇野博史

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

松尾清一

名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科

武曾恵理

田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科

山縣邦弘

筑波大学大学院人間総合科学研究科腎臓病態医学

山崎康司

香川県立中央病院腎臓膠原病内科

山田秀裕

聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科

山村昌弘

岡山済生会総合病院内科

湯澤由紀夫

藤田保健衛生大学医学部腎内科学

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

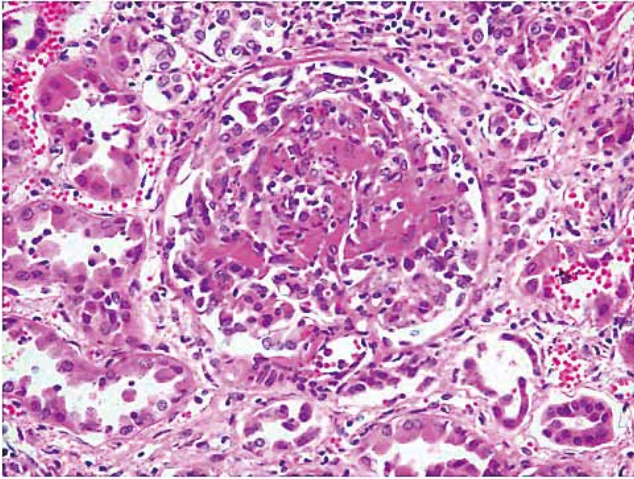
吉田雅治

東京医科大学八王子医療センター腎臓内科

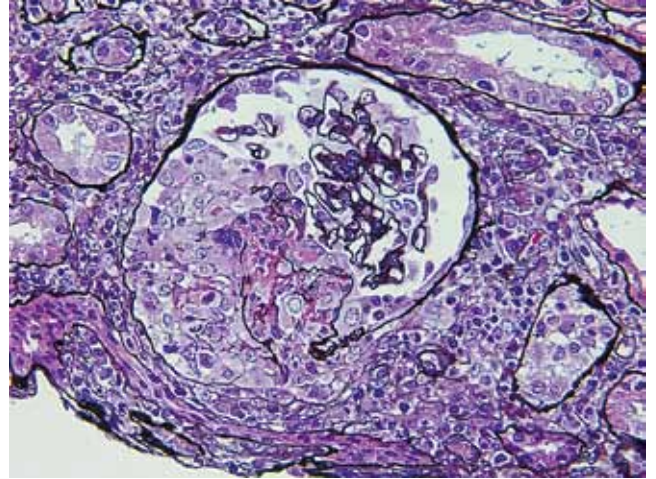
和田隆志

金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学

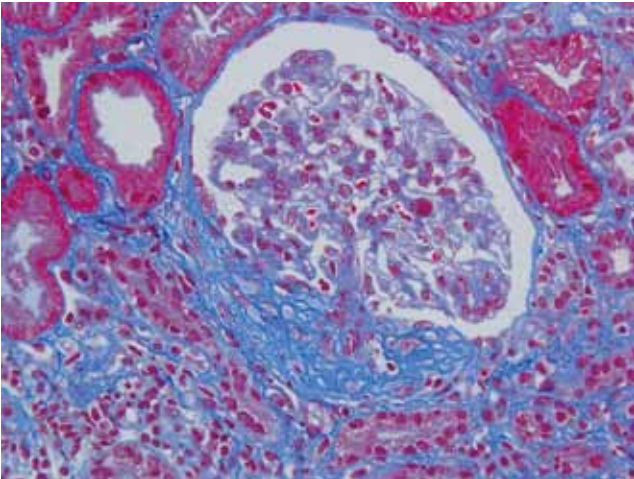
(50音順)



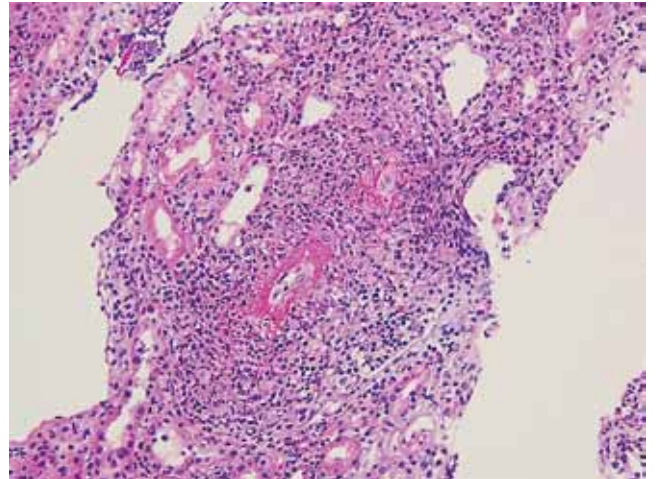
図A MPA；糸球体係蹄壊死



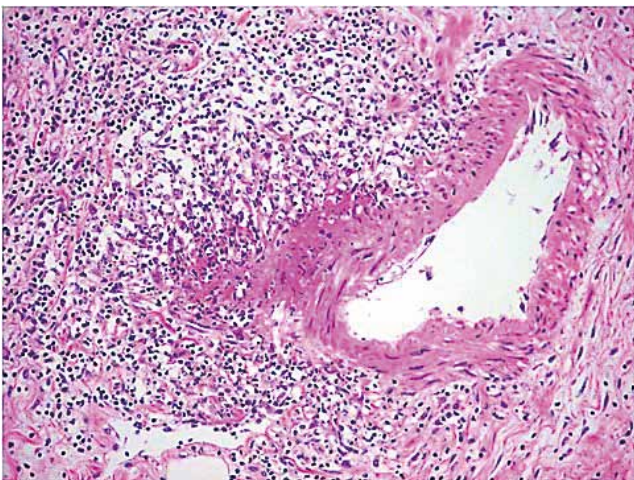
図B MPA；細胞性半月体 (PAM染色)



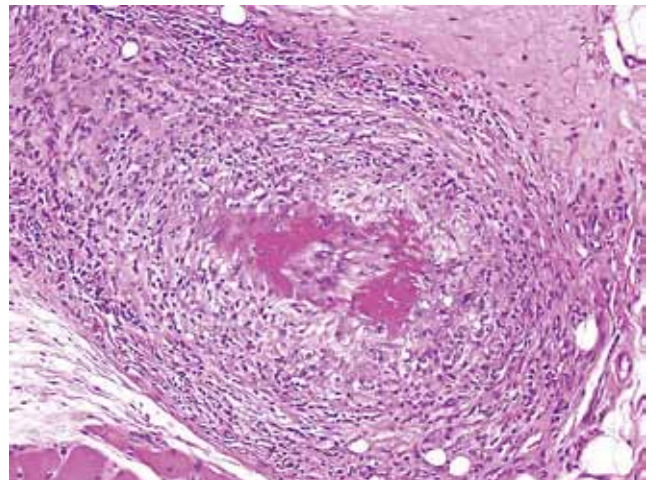
図C MPA；線維性半月体 (Masson染色)



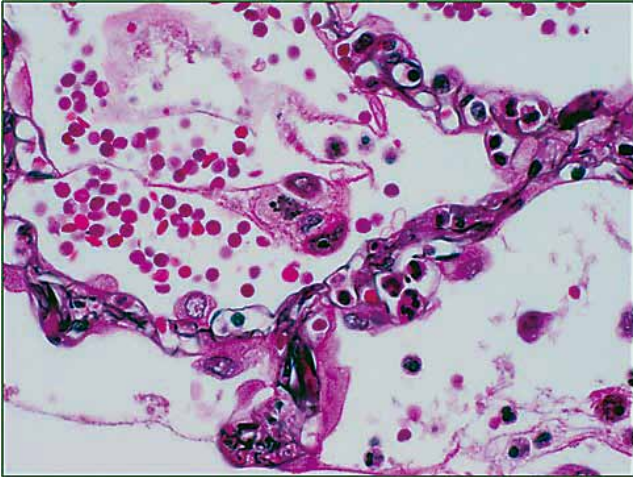
図D MPA；尿管間質細動脈の壊死性血管炎



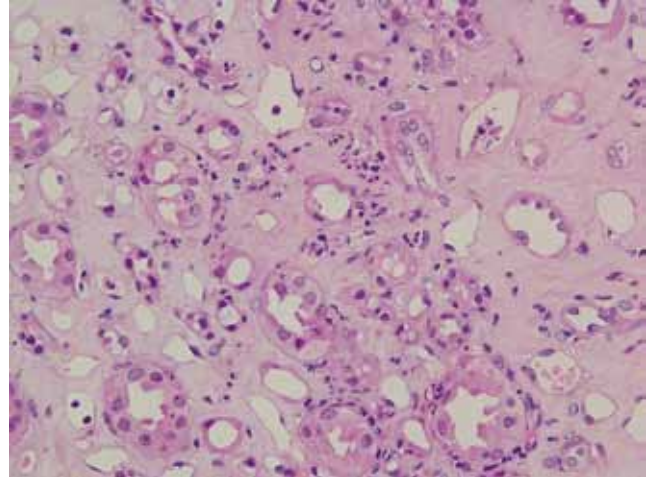
図E MPA；大腸粘膜下細動脈の壊死性血管炎



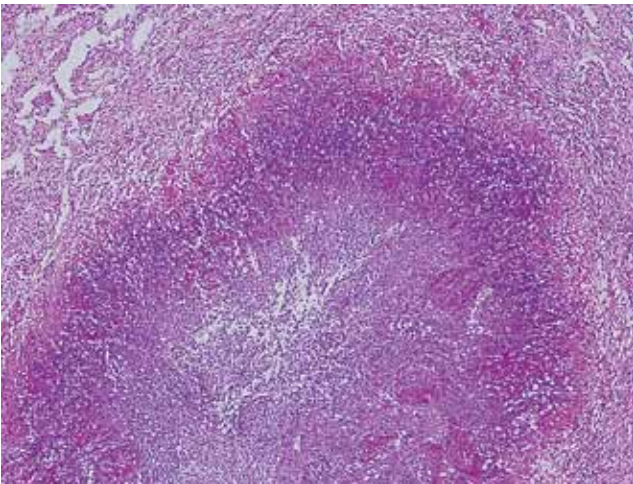
図F MPA；皮下結合組織細動脈の壊死性血管炎



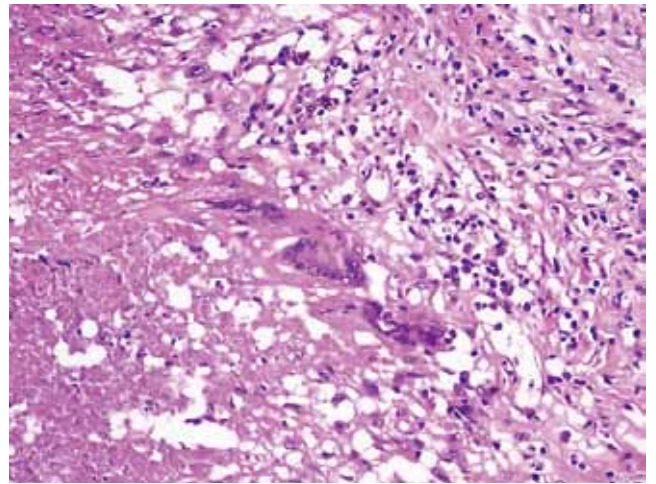
図G MPA；肺出血を伴う肺毛細血管炎（PAM染色）



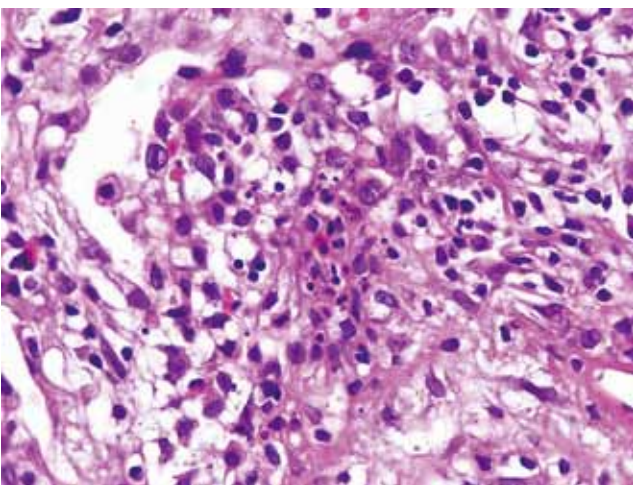
図H MPA；傍尿管毛細血管炎



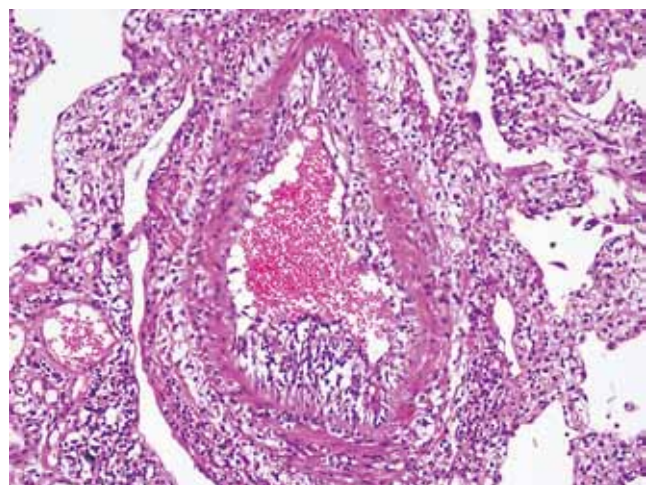
図I GPA；肺壊死性肉芽腫



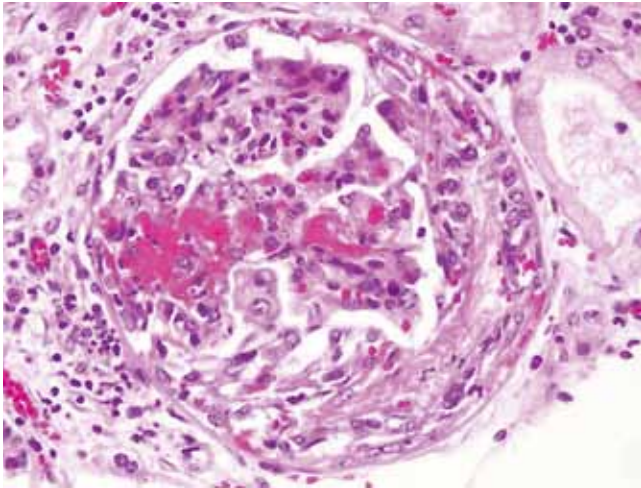
図J GPA；壊死を囲む肉芽腫内の多核巨細胞
(図Iの拡大像)



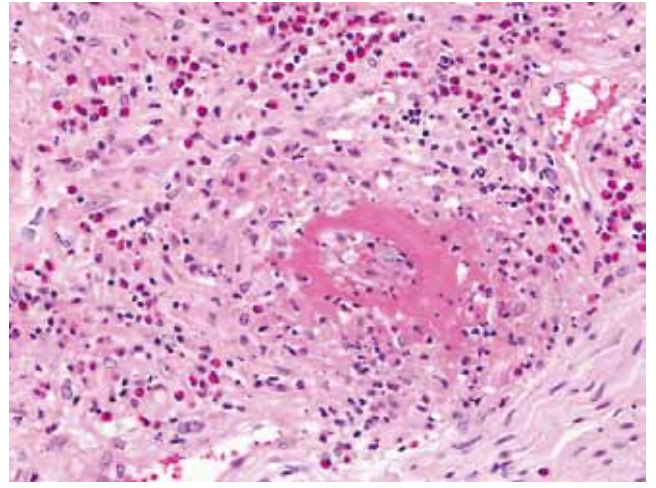
図K GPA；肺微小膿瘍



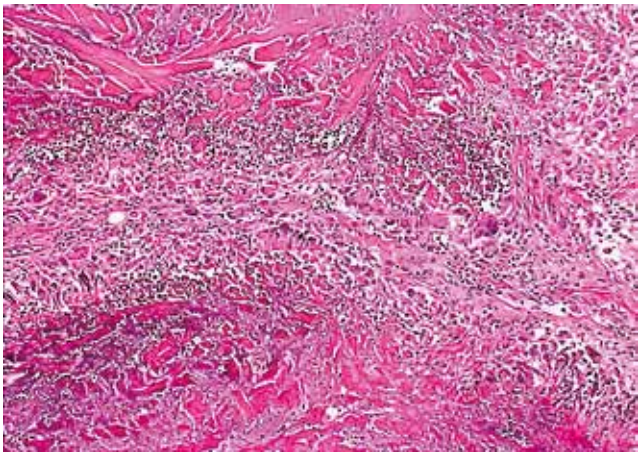
図L GPA；肺静脈の血管炎



図M GPA；壊死性半月体形成性糸球体腎炎



図N EGPA；肝小葉間動脈の好酸球浸潤を伴う壊死性血管炎



図O EGPA；皮下の血管外肉芽腫



図P Palpable purpula (27歳、女性)



図Q Livedo racemosa (15歳、女性)

1 対象疾患

原発性血管炎は罹患血管のサイズから大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎に分類される。このうち小型血管炎は細動脈・毛細血管・細静脈の血管炎で、時に小動脈も障害の対象となる。2012年に改定された新たなチャペルヒル分類では、この群は「免疫複合体の関与する免疫複合体型血管炎群」と「免疫複合体が関与せず（pauci-immune）抗好中球細胞質抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA）という共通の疾患標識抗体に基づいてANCA関連血管炎と総称される疾患群」の2群に大別されている。これはさらに、全身諸臓器に血管炎を発症する全身型と、一つの臓器のみに血管炎を発症する臓器限局型に分類される。全身型ANCA関連血管炎には、顕微鏡的多発血管炎 microscopic polyangiitis (MPA)・多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー肉芽腫症）granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA)・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（チャージスト劳斯症候群・アレルギー性肉芽腫性血管炎）eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg Strauss) (EGPA) allergic granulomatous angiitis (AGA)の3疾患がある¹⁾。ANCAの対応抗原としてプロテイナーゼ3 (proteinase 3; PR3) およびミエロペルオキシダーゼ (myeloperoxidase; MPO) が知られるが、それらに対する抗体は各々PR3-ANCA、MPO-ANCAと呼ばれる。PR3-ANCAはGPAの、MPO-ANCAはMPAとEGPAの疾患標

識抗体である。MPAは肺や腎臓に好発する細動脈・毛細血管・細静脈の壊死性血管炎であるが、他の2疾患と異なり肉芽腫症をきたすことはない。GPAは壊死性血管炎に加えて肉芽腫症を認めるが、EGPAと異なり気管支喘息が先行することはない。EGPAは気管支喘息が先行し、好酸球増多に続き肉芽腫性血管炎を発症するものである（表1.1）。一方、臓器限局型ANCA関連血管炎には、腎臓に

表1.1 ANCA関連血管炎

分類	疾患	特徴
全身型	顕微鏡的多発血管炎 (MPA)	小血管（毛細血管、細静脈、細動脈）の壊死性血管炎で免疫複合体の沈着を認めない。小～中動脈の動脈炎を伴うこともある。壊死性糸球体腎炎の頻度が非常に高く、しばしば肺毛細血管炎を伴う。肉芽腫性炎症を認めない。
	多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー肉芽腫症）(GPA)	上・下気道の肉芽腫性炎症と小～中血管（毛細血管、細静脈、細動脈、小動脈、小静脈）の壊死性血管炎。通常、壊死性糸球体腎炎を伴う。
	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（チャージスト劳斯症候群）(EGPA)	好酸球浸潤を伴う気道の壊死性肉芽腫性炎症。小～中血管の壊死性血管炎。気管支喘息や好酸球増多症を伴う。糸球体腎炎を認めるときにANCAを高頻度に認める。
限局型	腎限局型血管炎 (RLV)	MPAの腎限局型。壊死性半月体形成性糸球体腎炎で、免疫複合体の沈着を認めない。

MPA: microscopic polyangiitis; GPA: granulomatosis with polyangiitis (Wegener's); EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; RLV: renal-limited vasculitis
文献¹⁾より引用。

のみ血管炎を発症する病型としてpauci-immune型の壊死性半月体形成性糸球体腎炎が知られ、腎限局型血管炎 renal-limited vasculitis (RLV) と呼ばれる。RLVはMPAの腎限局型とも考えられるが、その疾患標識抗体もMPO-

ANCAである。

本ガイドラインの疾患対象はMPA+RLVを主とするが、GPA、EGPAも一部に含む。MPA、GPA、EGPAの診断基準が厚生省特定疾患調査研究班から公表されている。

2 欧米ガイドラインの紹介

今回この診療ガイドラインを作成するにあたり欧州のガイドラインを欧米で推奨されるグローバルな治療法として紹介した。その主な論文は以下の2つである。一つは、BSR and BHPR guidelines²⁾である。この論文は、これまでのEUVAS (European Vasculitis Study Group) の治療に関する無作為化比較対照試験 (RCT: randomized controlled trial) や非無作為試験も含め現在までに報告されている血管炎に関する診断や治療についてMEDLINEで検索し、British Society of Rheumatology (BSR), British Health Professionals in Rheumatology (BHPR) のメンバーが2007年ANCA関連血管炎の英国治療ガイドラインをまとめて発表したものである。適正な診断について、鑑別診断について述べたあと、ANCA関連血管炎の症例を重症度別に①局所病変のみあるいは早期全身性だが重篤な臓器病変のない症例、②全身性で臓器病変のある症例、③生命の危機に関わる病変をもつ症例に分類し、それぞれに対する治療方針を示している。白血球数によるcyclophosphamideの投与量の調節やステロイドの減量について、また治療に伴う合併症への対策について詳細に述べられている。

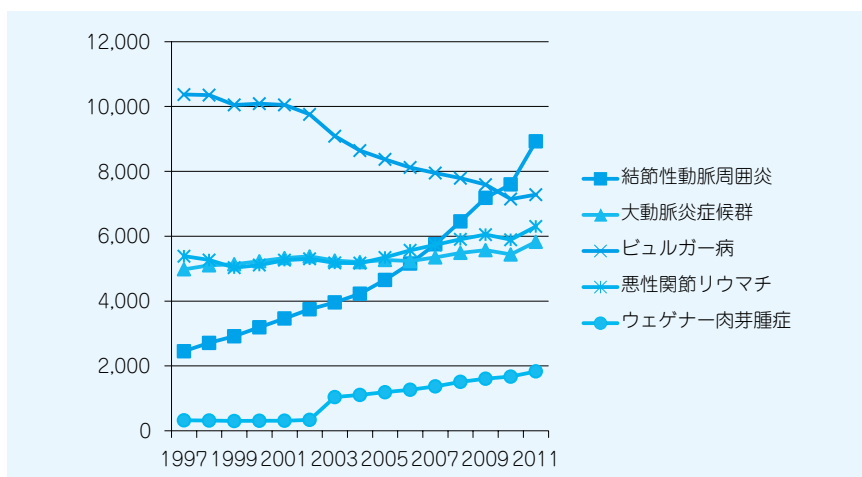
もう一つは、EULAR recommendations³⁾である。この論文は、European League Against Rheumatism (EULAR欧州リウマチ学会) において10名のリウマチ専門医、3名の腎臓内科医、2名の免疫学者、2名の内科医からなる欧米のメンバーが修正デルファイ法を用いてPub Medでキーワード入力による文献検索を行い、川崎病やHenoch-Schönlein紫斑病を除く、成人の小型および中型血管炎を中心に809文献の検討を行ったものである。その結果、早期診断、寛解導入療法、寛解維持療法、疾患のモニタリング、活動性評価、経過観察、合併症などについて推奨度やエビデンスレベルとともにトピックスをまとめた。腎機能に応じたcyclophosphamideの投与量の調節、ステロイドの役割や血漿交換療法、維持療法の期間、合併症の予防、再発時に検討すべき新規代替療法などについても言及している。ANCA関連血管炎について、限局型、(重要臓器障害のないまたは生命予後に影響しない) 早期全身型、全身型、重症型、治療抵抗型に分類し、定義を述べている。さらに長期の経過観察の必要性和専門医への早い時点での紹介を勧めている。

3 疫学

ANCA関連血管炎は希少性で原因不明の難治性疾患であり、厚生労働省特定疾患として難治性血管炎調査研究班の研究対象疾患になっている。中でも、MPAとGPAの2疾患は治療研究対象疾患として治療費の一部が公費で負担され、認定された患者には医療受給者証が交付される。これらの疾患においては、毎年、認定が更新されて医療受給者証が交付されるため、その件数から患者数が推定される。1997年から2011年までの15年間の交付件数の推移を図1.1に示した⁴⁾。

特定疾患の申請システムから、MPAと結節性多発動脈炎polyarteritis nodosa (PAN) の2疾患は、2005年度までは「結節性動脈周囲炎」として一括して登録されていた(2006年度からは個別に登録されるようになっていた)。従って、両疾患の個別の患者数は不明であるが、1990年代の調査ではMPAがPANに比し圧倒的多数含まれていたことから、図1のMPA+PANの患者数の大半はMPAであると推定される。MPA+PANはこの15年間で4.1倍、GPA患者数は5.7倍の増加を示した。これらのANCA関連血管炎

図1.1 受給者証交付件数からみた血管炎患者数の推移



厚生労働省特定疾患（治療研究対象疾患）に指定された血管炎の患者数の1997年～2011年の推移を、受給者証交付件数で示した。わが国で最も多かったBuerger病の患者数は10,369人から7,282人まで減少し、高安動脈炎は4,982人から5,829人、悪性関節リウマチは5,384人から6,302人と微増している。一方、MPA+PANとGPAは年々増加の一途をたどり、MPA+PANはこの15年間で2,452人から8,928人と4.1倍の増加を示し、GPA患者数は324人から1,834人と5.7倍の増加を示した。文献⁴⁾よりデータを入手

の患者数の増加は、図1.1に示した他の血管炎がこの15年間で微増（高安動脈炎と悪性関節リウマチ）ないし減少（Buerger病）を示しているのと対照的である。2009年に行われた全国疫学調査によってEGPA/AGA患者数は1800人と推定されており、患者数はGPAと同等であると思われる。従ってわが国のANCA関連血管炎の中では、MPA患者がGPA・EGPA患者の少なくとも約3倍以上を占め、

最も多いANCA関連血管炎と言える。一方、欧米では逆に、GPAがMPA患者より頻度が高く、国内外での疫学的な差異が存在する。このようにわが国のANCA関連血管炎患者の疫学や病態は欧米と大きく異なっており、それがわが国独自の診療ガイドラインが求められてきた背景でもある。

4 わが国の臨床研究

本ガイドラインでも紹介しているが、これまで欧米を中心に多数のANCA関連血管炎に対する臨床研究が行われ標準的治療が検討されてきた。しかし先述したとおり疫学的特徴の異なる欧米のガイドラインを、MPAの多いわが国のANCA関連血管炎患者にそのまま応用するには問題点がある。そのような背景に基づき、エビデンスに基づく日本人患者のための治療法確立の議論が、2002年度からの厚生労働省の研究班で提起されエビデンスに基づく日本におけるANCA関連血管炎の治療法の確立のために、厚生労働省の研究班を中心にして「MPO-ANCA関連血管炎に関する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床研究（Prospective study of the severity-based treatment protocol for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis）（JMAAV）」が2004年7月

に開始された（UMIN00000867）。

この研究は難治性血管炎に関する調査研究班（主任研究者：尾崎承一）の中小型血管炎の臨床研究分科会（分担研究者：中林公正）に加え、免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業・免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究班（主任研究者：橋本博史）の腎病変における研究分科会（分担研究者：槇野博史）、および進行性腎障害に関する調査研究班（主任研究者：富野康日己）の急速進行性腎炎分科会（分担研究者：小山哲夫）が中心となり計画された。

この臨床試験では2006年9月30日までに17施設より52症例が登録され18ヶ月間の経過が観察された。この結果と一部のサブ解析についてはすでに論文化されており、他のサブ解析の結果も含めて本ガイドラインに盛り込まれている^{5、6)}。

その後2009年4月からは難治性血管炎に関する調査研究班（主任研究者：横野博史）において対象患者をANCA関連血管炎に拡大した「抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究（Observational cohort study of remission induction therapy in Japanese patients with ANCA-associated vasculitis）（RemIT-JAV）」が開始された（UMIN000001648）。2010年12月に156例が登録され2012年12月に観察を終了しており、詳細な解析は現在進行中であるが、これまで評価が不十分であった厚生省基準の欧米の分類基準と比較した

際の位置づけや患者背景の特徴、診療実態など提示可能な結果については本ガイドラインに記載している。

また、ANCA関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班（主任研究者：尾崎承一）では、標準的治療の無効な症例に対するパイロット試験も施行され、新規治療法としてRituximabが検討された。「難治性ANCA関連血管炎に対するRituximabの有用性を検討する臨床研究（RiCRAV試験）（UMIN000000906）」も行われた。本ガイドラインには、その解析データも記載されている。

5 ガイドライン作成の基本方針

今回、ANCA関連血管炎の診療ガイドラインを策定するにあたり、本疾患の診療に携わるリウマチ専門医、腎臓専門医、呼吸器専門医等に寄与することを第一義的に考慮した。プライマリケアに従事する一般医家においては、本ガイドラインにてANCA関連血管炎が疑われる場合は、早期診断と早期治療のために速やかに専門医に紹介することを勧める。

本ガイドラインの対象疾患は表1.1にあげる4疾患である。特にわが国に多いMPAとRLVについての記載を多くとり、GPAおよびEGPAについては要点の記載にとどめた。本ガイドラインではわが国の研究成果（JMAAV・RemIT-JAV）のみならず、欧州の二つのガイドラインの紹介も取り入れて、現時点におけるANCA関連血管炎の診療に関する標準的なガイドラインの作成に努めた。希少疾患でありランダム化比較対照試験が少ないことから、エビデンスレベルの低い研究成果も採用した。欧州のガイドラインにならい、治療法推奨度とエビデンスレベルは表2の分類に従った。

構成としては総論（I章）に続き、疾患概念（II章）、診断と分類基準（III章）、治療法（IV章）の順に記載した。各章においては、まず欧州のガイドラインのまとめを中心にグローバルスタンダードを紹介し、ついで日本の現状についてJMAAV・RemIT-JAVの解析結果を中心に紹介した。特に、治療法（IV章）においては、（1）評価法、（2）寛解導入療法、（3）寛解維持療法、（4）合併症対策、（5）再燃時の治療法、（6）難治性症例に対する新規代替

療法に分けて、現時点でわが国の患者診療に最良と考えられる方法を提示した。特に、寛解導入療法の項では、JMAAVプロトコルの紹介にとどまらず、進行性腎障害研究班の解析に基づき、「腎機能障害時の免疫抑制剤の注意点」の章立てをして充実を図った。最後に、ANCA関連血管炎についての今後の課題（V章）として、関連学会の意見も踏まえて、現時点で残された問題点と、その解決のために今後取り組むべき方向性への提言を掲げた。

表1.2 治療法の Evidence level、推奨度

【Evidence level】	
Category	Evidence
1A	From meta-analysis of randomized controlled trials
1B	From at least one randomized controlled trial
2A	From at least one controlled study without randomization
2B	From at least one type of quasi-experimental study
3	From descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, or case-control studies
4	From expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities
	Trial methodology and other uncontrolled results from any of the studies (including randomized controlled trials) were awarded a lower level of evidence.
【推奨度】	
Strength	Directly based on:
A	Category 1 evidence
B	Category 2 evidence or extrapolated recommendations from Category 1 evidence
C	Category 3 evidence or extrapolated recommendations from Category 1 or 2 evidence
D	Category 4 evidence or extrapolated recommendations from Category 2 or 3 evidence

文献3）より引用

文献

1. Jennette J, Falk R, Bacon P, Basu N, Cid M, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2012.
2. Lapraik C, Watts R, Bacon P, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* . 2007;46:1615-6.
3. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:310-7.
4. 特定疾患医療受給者証交付件数: 難病情報センター.http://www.nanbyou.or.jp/what/nan_kouhu1.htm
5. Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, Ishizu A, Kobayashi S, Kumagai S, et al. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. *Mod Rheumatol*. 2011.
6. Suka M, Hayashi T, Kobayashi S, Ito S, Yumura W, Ozaki S. Improvement in health-related quality of life in MPO-ANCA-associated vasculitis patients treated with cyclophosphamide plus prednisolone: an analysis of 18 months of follow-up data from the JMAAV study. *Mod Rheumatol*. 2012;22:877-84.

2.1 AAVの疾患概念

抗好中球細胞質抗体 (Anti-neutrophil cytoplasmic antibody ; ANCA) は好中球などの細胞質顆粒に対する自己抗体であり、1982年に初めて報告された¹⁾。ANCAは、蛍光抗体法での観察にて、核周辺に強い染色を認めるperinuclear ANCA (p-ANCA) と細胞質が均一に染色されるcytoplasmic ANCA (c-ANCA) に大別される。P-ANCAの主な対応抗原はmyeloperoxidase (MPO)、c-ANCAの主な対応抗原はproteinase-3 (PR3) であり、臨床的には主にELISA法、CLEIA法 (化学発光酵素免疫測定法) にてMPO-ANCAおよびPR3-ANCAを測定することが多い。

ANCA関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis ; AAV) は、原発性血管炎の中で、特に中小型血管が障害され、その血中にANCAが検出されることを特徴とした疾患群であり、欧州リウマチ学会議 (European League Against Rheumatism ; EULAR) recommendationでは「4週間以上持続する慢性炎症性疾患で、感染症や悪性腫瘍が除外され、特徴的な生検組織所見を認めるかANCA陽性である」と定義される²⁾。顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis ; MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (旧ウェゲナー肉芽腫症、granulomatosis with polyangiitis ; GPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (旧チャージストラウス症候群/アレルギー性肉芽腫性血管炎、eosinophilic granulomatosis with polyangiitis ; EGPA) の3疾患が含まれるが、欧米

とわが国ではこれらの疾患割合が大きく異なっていることが明らかとなっており、本邦ではANCA関連血管炎の70%以上をMPAが占めるのに対し³⁾、欧米ではGPAが多数を占めている。

原発性血管炎は血管壁の炎症を特徴とする全身性炎症疾患である。病理学的には炎症による血管壁の破壊を伴うフィブリノイド壊死を認め、壊死性血管炎と呼ばれる。KussmaulとMaierによって結節性動脈周囲炎 (periarteritis nodosa、以下PN) が報告され⁴⁾、その後MPAがPNの亜型として認識されるようになった。これに加えてGPA、EGPAなどの疾患も報告され、1990年にはAmerican College of Rheumatology (ACR) より臨床的特徴と病理学的特徴を合わせた形でGPA、EGPA、PNの分類基準が報告された。このACR分類にはMPAは組み入れられていなかったこともあり、Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) 分類では、病理学的観点からの分類として、その障害血管のサイズによって高安病や巨細胞性動脈炎などを大型血管炎に、古典的結節性多発動脈炎 (classical periarteritis nodosa、polyarteritis nodosa、以下PAN) や川崎病などを中型血管炎とし、中小型血管炎としてGPA、EGPAにMPAが加えられて分類されPANとMPAが明確に区別されるようになった。しかしこれまでの分類基準ではANCAは必須項目としては取り入れられておらず、

第2章 疾患概念

ANCAが陽性で臨床的な特徴を持っていたとしても、病理学的検討が困難な症例では分類が困難になるという問題が指摘されていた。最近では前述の通り、EULAR recommendationでのAAVの定義やWattsらのアルゴリズムなどANCAを取り入れた基準も提唱されており⁵⁾、今後ANCAを取り入れた診断基準の確立が期待される。わが国では厚生労働省難治性血管炎研究班にてANCAを取り入れた各疾患の認定基準が作成されており臨床現場ではよく使用されているが、これまで欧米の基準との比較が行われておらず、その位置づけが不明確であった。研究班で行った「抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究（RemIT-JAV）」においてわが国の認定基準の検証を行い現在報告準備中である。

AAVでは病理学的に血管壁に免疫複合体の沈着を認めない（pauci-immune型）ことが特徴である。しかし、臨床的に血清ANCA値が疾患活動性や再燃の指標になりうることやさまざまな基礎研究の結果から、現在のところANCAは血管炎を誘発する中心的な役割を果たしていると考えられている。

MPAは、病理学的にはpauci-immune型の肉芽腫を伴わない壊死性小型血管炎であり、中型の血管もしばしば障害される。耳鼻咽喉病変が存在することはまれで、多くの症例で腎病変を伴う。腎組織ではpauci-immune型の壊死性半月体形成性腎炎を認めるが腎病変のみでGPAとの鑑別を行うのは困難である。欧米の報告ではMPO-ANCA陽性が60%程度、PR3-ANCA陽性が30%程度とされているが⁶⁾、わが国の特定疾患登録患者の個人調査票の解析では、基準の違いもあるがMPO-ANCA陽性が90%、PR3-ANCA陽性は3%程度であった。障害臓器としては腎障害が最も多く70-80%の患者で認め、そのうち60%程度がRPGNを呈していた。また肺障害は40-50%でみられており、その多くが間質性肺炎を呈しているのがわが国の特徴である。次いで末梢神経障害を20%程度の患者で認めている³⁾。

GPAは、病理学的には気道における肉芽腫性炎症を特徴としており、腎臓では壊死性半月体形成性腎炎を認める。わが国のGPAではPR3-ANCAの陽性率は60%程度と報告されておりRemIT-JAV研究ではMPO-ANCA陽性例が半数を占めている。眼窩、副鼻腔、中耳などの上気道の炎症を初発として、気管、気管支、肺などの下気道、さら

に腎障害を来す。

EGPAは、病理学的には中小型血管の壊死性血管炎とともに、血管外の組織の肉芽腫性病変と好酸球浸潤を特徴とする。わが国の疫学調査によれば、約半数の患者でMPO-ANCA陽性を認める⁷⁾。臨床的には気管支喘息が先行し、その後好酸球の増多を伴って発症に至る。多発単神経炎を80%以上で認め、その他呼吸器障害などの臓器障害を伴う。

PANは病理学的には中型血管炎を中心とした壊死性血管炎でありMPAとは区別される疾患である。ANCAは通常陰性であり、原因が不明の特発性のものとB型肝炎ウイルス感染に関連したPANとに大別される。発熱などの全身症状と共に、末梢神経や筋関節、消化管、腎など虚血による様々な臓器障害を引き起こす。

これまでAAVの治療に関して多くの臨床研究が特に欧州血管炎研究グループ（European Vasculitis Study Group；EUVAS）を中心に行われてきた。これまでの研究成果から、寛解導入療法として糖質コルチコイド（glucocorticoid, GC）とシクロホスファミドを併用した治療が、維持療法としてはアザチオプリンを併用した治療が標準治療として行われている。これらの研究結果をもとにしたAAVに関する診療ガイドラインがEULARおよび英国リウマチ協会（British Society for Rheumatology；BSR）などから提唱された。ただし、これらのガイドライン作成の基礎となっている研究結果については、AAVの中でもGPAが多い欧米型の疾患割合になっていること、無作為化比較試験のため80歳以上の高齢者については除外されているなど除外基準が細かく設定されていることなどもあり、わが国の患者における適用については慎重を要する。

欧米の報告ではMPAの予後は1年生存率が80-90%、5年生存率で50-80%程度と報告されている⁸⁾。一方、わが国では進行性腎障害に関する調査研究班急速進行性腎炎（rapidly progressive glomerulonephritis；RPGN）分科会によるMPO-ANCA陽性RPGN患者での検討において、生存率は1年生存で85%、2年で80%程度と報告されている⁹⁾。その後、MPO-AAV患者に関する重症度別プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床研究（Prospective study of the severity-based treatment protocol for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis；JMAAV）において初めてわが国におけるMPAを中心と

したMPO-AAV患者でも18か月時の生存割合が80%以上であることが報告された¹⁰⁾。さらにすべてのAAV患者を対

象としたRemIT-JAV研究においても18か月での生存割合は約85%であった。

2.2 MPAの自然歴

MPAは1994年のCHCCで疾患定義されるまではPANの亜型として分類されていたことから、GPAに比較するとその自然歴に関する解析データは極めて少ない。CHCC分類発表以前から、進行性腎機能障害を伴う壊死性糸球体腎炎を特徴とする全身性小型血管炎がMPAと診断され、その臨床症状・所見と予後が報告されていた¹¹⁻¹⁴⁾。腎障害に加え、肺（肺胞出血、胸水）、皮膚、消化管、神経系、筋骨格系などに多彩な臓器障害が起こり、GCや免疫抑制薬による治療にも関わらず、高率に再燃し、しばしば腎不全に至る生命予後不良な全身性疾患として認識されつつあった。1994年以前のコホート研究では、1年生存率は54%¹¹⁾ /62%¹⁴⁾、5年生存率は38%¹¹⁾ /65%¹²⁾ /74%¹⁵⁾と報告されている。死亡原因は、早期では原疾患に関連した臓器不全が多く、長期では治療による感染症が多い。GC単独の初期治療（48.4%）に比較して、免疫抑制薬併用（24.1%）は生存率を改善することが示唆されている¹⁵⁾。しかしながら、分類のための明確な基準がなく、MPAの解析研究にGPAが含まれていた可能性が高い。

2008年、EULARの全身性血管炎タスクフォースであるEUVASが、AAV 3疾患の寛解、再燃、腎障害・臓器障害、生存などアウトカムについて、システマティックレビューによる解析結果を報告している⁸⁾。なお、欧米同様に、本邦のMPAも大部分に腎障害（91%）を認め、呼吸器（間質性肺炎47%、その他39%）、神経系（42%）、循環器（8%）など重要臓器に障害を起こす（RemIT-JAV研究）。

この検討ではMPA寛解率（2研究）は75%と89%で、GPAとEGPAを加えたAAVの寛解率はほぼ80%～90%と推定される（RemIT-JAV研究）。通常、寛解到達までの期間は6ヵ月未満である。

MPA再燃率（3研究）は70ヵ月で34%（再燃までの平均期間：43ヵ月）¹⁵⁾、32ヵ月で41%（22.5ヵ月）¹⁶⁾、18ヵ月で8%と報告されている¹⁷⁾。MPAの再燃リスク因子は不明である。

MPAの1年生存率は82～92%で、推定5年生存率は45%～76%である⁸⁾。MPAでは診断時に重症な腎機能障害があれば生存期間が短縮する（ハザード比3.69、CI 1.006～13.4）¹⁸⁾。したがって、腎障害はAAVの生命予後に最も影響する臓器障害であり、GPAより高い腎疾患発現頻度がMPAの生命予後不良の原因と推察される。また、肺胞出血は12%¹⁵⁾ /29%¹⁹⁾に合併する最重症肺病変で、死亡率50%で死亡相対リスクは8.4倍との報告が、同じアジアの韓国からある²⁰⁾。

一方、わが国のMPAの予後については、厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班のRPGNについての報告がある。アンケートによる後ろ向き調査ではあるものの、2003年以降のMPA症例の6ヵ月生存率82.6%、1年生存率79.3%、2年生存率73.3%で、欧米の生命予後とほぼ同程度であった⁹⁾。予後不良因子については年齢、性別、肺病変の有無、罹患臓器数、治療開始時腎機能、治療開始時血清C反応性蛋白質（C-reactive protein：CRP）が、ANCAサブクラスの調整後の予後に影響を与える因子としては、生命予後因子には年齢、肺病変の有無、治療開始時腎機能が、治療開始時血清CRP 10 mg/dLより高値が有意な予後不良因子としてあげられ、ANCAサブクラスは生命予後に影響を与えなかった²¹⁾。末期腎不全への進展には治療開始時腎機能、CRPが有意な予後不良因子であったが、ANCAならびに抗GBM抗体が同時に陽性になっている症例で腎予後が不良であることが明らかになった。

2.3 RLVの自然歴

腎限局型血管炎 (renal-limited vasculitis ; RLV) は腎臓のみに血管炎を認め、腎臓以外の他臓器には血管炎症状を認めない臓器限局型AAVであり、腎組織所見としてはpauci-immune型半月体形成性壊死性糸球体腎炎を呈する²²⁾。RLVはMPO-ANCA陽性率が高く、MPAの腎限局型とも考えられる²³⁾。RLVと診断された症例が、腎限局のまま経過するのか、他臓器障害も生じMPAに移行するかの詳細は明らかでないが、RLV発症後数ヶ月から数年後に腎臓以外の血管炎所見を確認され、MPAやGPAと診断される症例も報告されている²⁴⁾。また、RLVは腎臓のみに限局する血管炎の総称ととらえることができ、抗糸球体基底膜 (glomerular basement membrane ; GBM) 抗体陽性の肺

病変を有さないタイプも広義のRLVの範疇に入る。2012年に改訂されたCHCC分類において、小型血管炎はAAVと免疫複合体型血管炎の2つに分類された。このうち、AAVはMPA、GPA、EGPA、単一臓器AAVの4疾患群に大別され、RLVはこの単一臓器AAVに属し、renal-limited AAVと呼称されている²⁵⁾。

RLVはRPGNの主な疾患の一つであり、RPGNにおけるRLV (pauci-immune型半月体形成性壊死性糸球体腎炎) の比率は欧米に比して、わが国では高く、進行性腎障害調査研究班RPGN分科会の調査結果では全RPGN症例の42.0%に上っている⁹⁾。

2.4 環境因子と遺伝因子

2.4.1 環境因子

AAVの環境因子としては、シリカおよび抗甲状腺薬であるプロピルチオウラシル (propylthiouracil ; PTU) の関連が確立している。

シリカは鉱物中に大量に含まれるほか、砂に含まれガラスの原料となる。また、土壌、植物にも含まれる。鉱山、石切、掘削、農業、陶磁器・ガラス製造、研磨、林業などの職業で、シリカの職業性曝露が発生する。欧米の多数の研究により、シリカ曝露とANCA関連血管炎との関連が示されており、オッズ比は研究によりばらつきがあるものの、1.9~14.0と報告されている^{26)、27)}。PR3-AAVよりもMPO-AAV、GPAよりもMPAのリスクと強く関連することが示唆されている。

日本では阪神淡路大震災後の数年間、MPO-AAV・腎炎の

多発が観察されており、これも、大気中の環境化学物質が発症の誘因になることを示唆する知見と考えられる²⁸⁾。PTU投与とAAVとの関連についても、多数の研究で支持されている。この場合もMPO-ANCA産生が見られることが多い^{26)、27)}。

環境因子としての微生物感染も示唆されている。GPAにおいては、*Staphylococcus aureus*が発症および再燃に関連することが示されている^{26)、27)}。

いずれにしても、これらの環境要因のみで発症を説明することはできず、遺伝的な感受性を有する個体に環境因子が作用して発症に至ると推測される。今後、遺伝子環境相互作用を考慮に入れた解析が必要である。

2.4.2 遺伝因子

AAVは稀少疾患であり、かつ、北ヨーロッパ・北米ではGPA、PR3-AAVが多く、アジアではMPA、MPO-AAVが多いことから²⁹⁾、個々の研究のサンプルサイズが限られ、大規模遺伝子解析研究は遅れていた。しかし、2012年にヨーロッパの多施設共同研究によるゲノムワイド関連研究 (genome-wide association study : GWAS) が報告されたのに続き³⁰⁾、2013年には北米の多施設共同研究によるGPAのGWASも報告された³¹⁾。

A. HLA

ヨーロッパのGWASでは、GPA 1683例とMPA 489例、ANCAの特異性別では、PR3-AAV 1521例とMPO-AAV 556例が、6858例の対照群と比較された³⁰⁾。GPAおよびPR3-ANCA陽性群においては、HLA-DP領域が最も顕著な関連を示し、さらに、 α_1 -antitrypsinをコードするSERPINA1、PR3をコードするPRTN3にも有意な関連が検出された。一方、MPA、MPO-ANCA陽性群においては、HLA-DQ領域に有意な関連が検出された。また、GPA/MPAという臨床的分類よりも、PR3-ANCA/MPO-ANCAというANCA特異性による分類の方が、遺伝子型とより強い関連を示すことが明らかになった。なお、本研究では、HLA領域の関連は、マーカーとして用いられた単一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) の関連が報告されているのみであり、HLA遺伝子自体のどのアレルが関連するかについては検討されていない。また、HLA-DQはDRと強い連鎖不平衡にあることから、MPA/MPO-ANCA陽性群では、HLA-DR-DQ領域に疾患感受性遺伝子が存在することを示す結果と解釈するのが妥当である。

北米グループのGWASは、GPAのみを対象にしている³¹⁾。合計でGPA 1020例と対照群 2734例の比較が行われている。最も強い関連はHLA-DPA1、DPBI領域に観察され、SNPを利用したimputationの結果、HLA-DPBI*04アレルが強く関連すると推測されている。また、この研究では、non-HLA遺伝子として、semaphorin-6Bをコードする

SEMA6B近傍のSNPのみが検出されている。

GPAにおけるHLA-DPの関連は、以前にも、ドイツにおける研究により、DPBI*04:01の有意な増加が報告されている³²⁾。今回も、2つのGWASにより、強い関連が検出されたことから、信頼性の高い結果と考えられる。

一方MPA/MPO-AAVについては、日本人集団で、DRBI*09:01、DQB1*03:03との関連が見出されている³³⁻³⁵⁾。これらは強い連鎖不平衡にあるアレルであり、DRBI*09:01陽性率はMPO-ANCA陽性群で45.7%、健常対照群29.1%、オッズ比は2.05である。ヨーロッパ系集団のGWASにおいても、MPO-AAVでは、HLA-DR-DQ領域に有意な関連が検出されることと矛盾しない結果である³⁰⁾。

HLA-DRBI*09:01-DQB1*03:03は、アジア系集団においてきわめて頻度の高いハプロタイプであるが、ヨーロッパ系集団、アフリカ系集団にはきわめて稀である。また、日本人集団においては、I型糖尿病、若年型重症筋無力症、関節リウマチなど、多くの自己免疫疾患との関連が認められる。HLA分子自体が病因に寄与するのか、これらと連鎖不平衡にあるほかの遺伝子が重要であるのかについては、今後の検討が必要である。また、ヨーロッパ系集団におけるMPA/MPO-AAVにおける関連HLAアレルの特定にも興味を持たれる。

B. HLA以外の遺伝子

GPAでは、欧米において、これまでに比較的小規模の研究により、多くの疾患感受性遺伝子が示唆されており、その中にPRTN3、SERPINA1も含まれている。PRTN3はPR3-ANCAの対応抗原であり、SERPINA1がコードする α_1 -antitrypsinは、PR3の主要な阻害因子である。このことは、自己抗体産生と疾患発症における自己抗原関連分子の役割について、興味深い示唆を与えるものである。

近年、複数の自己免疫疾患に共通の感受性遺伝子が多いことを根拠として、北部ヨーロッパ集団において、ほかの自己免疫疾患において確立した感受性遺伝子とGPAとの関連を検討したサンプルサイズの大きな研究が報告され、

第2章 疾患概念

ドイツ人集団においてCD226 (DNAM-1)、IRF5、CDK6、TNFAIP3との³⁶⁾、イギリス人集団においてはCTLA4、PTPN22、IL2RAとの関連が報告されている³⁷⁾。CTLA4、PTPN22については、北米のGWASにおいても関連の傾向が確認されている³¹⁾。

MPO-AAVについては、ヨーロッパにおけるGWAS以外は、いずれも少数例の解析に基づくものである³⁰⁾。最近、

日本人集団において、MPO-AAV 232例の検討によりIRF5低発現と関連するSNPの増加が報告されている³⁸⁾。全身性エリテマトーデスなど、I型インターフェロンの増加を特徴とする疾患と逆のリスクアレルであることから、MPO-AAVにおけるサイトカイン環境がこれらの疾患とは異なる可能性も示唆され、今後の検証が期待される。

2.5 ANCAの意義

2.5.1 ANCAとANCA関連血管炎

ANCAの対応抗原の1つであるMPOは本来好中球の細胞質内のアズール顆粒中に存在し、IIF法においてホルマリン固定好中球での染色ではcANCAパターンを呈するが、エタノール固定好中球では顆粒内から遊離したMPOがその塩基性の性質から人工的に核内分子と結合し、見かけ上核周辺に染色されることが分かっている。主にpANCAは、MPOを、cANCAはPR-3を対応抗原としているが、それ以外の好中球分子を標的としていることもあり得る。実際、両抗体が陰性でも血管炎として診断されており、好中球に対する他の抗体あるいは直接血管内皮細胞に作用する自己抗体の存在が検討されている。したがって、現在では、pANCA≒MPO-ANCAおよびcANCA≒PR3-ANCAと解釈されている。

本邦では、PR3-ANCAに比して、MPO-ANCAが多いことが厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究、急速進行性糸球体腎炎分科会が行った全国個別症例アンケート調査(1996-2000年)により明らかにされていたが³⁹⁾、ANCAの陽性率に関する日本(宮崎)と英国の発生率を比較した疫学調査(2000-2004年)の結果において、あらためて日英間でpANCA/MPO-ANCAとcANCA/PR3-ANCAの比率

表2.1 日英でのANCAの疫学調査での比較⁴¹⁾

	Japan	UK	
pANCA/MPO	51 (91.1)	15 (55.5) ^a	P<0.001
cANCA/PR3	0 (0.0)	9 (33.3) ^a	P<0.001
Negative ANCA	5 (8.9)	2 (7.4) ^a	NS

^aIn three cases there were no ANCA data available; (%) .

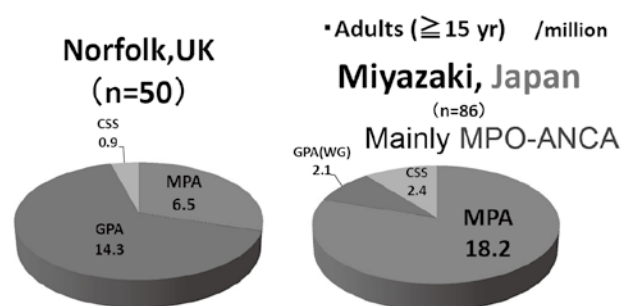
に大きな開きがあることが報告された(表2.1)⁴⁰⁾。

ANCAと疾患像については、日英間の疫学調査において、ANCA関連血管炎の臨床像を比較したところ、人口100万人あたりの推定年間発症率は血管炎全体では大きな違いはないものの、MPA, GPA, EGPAの発生割合は大きく異なることが判明した(表2.2、図2.1)⁴⁰⁾。

表2.2 日英でのANCA関連血管炎の疫学調査での比較⁴⁰⁾

	Japan	UK
Male:female	24:32	13:14
Mean age (year)	70.4	63.5
Incidence total/million	14.8 (10.8-18.9)	12.2 (8.0-17.7)
Incidence MPA/million	14.8 (10.8-18.9)	5.0 (2.4-8.8)
Incidence GPA/million	0	5.8 (2.9-9.4)
Incidence EGPA/million	0	1.4 (0.3-3.9)

図2.1 日英間でのMPAとGPAの発生頻度比較(2005年-2009年)



2.5.2 ANCAの標的と作用：血管炎誘発：機構解析

2.5.2.1 ANCAの標的的好中球

好中球は、感染症や炎症惹起により活性化されると細胞内分子のMPOやPR3を細胞表面に表出し、MPO-ANCAやPR3-ANCA抗体のFabが結合し、それに呼応してFc受容体が反応して好中球をさらに活性化すると推定されている。事実、Fc受容体欠損マウスでは血管炎を発症しない。そして、MPOがMPO-ANCAの対応抗原であることは、MPO欠損マウスを用いて裏づけられている⁴¹⁾。本抗体の対応抗原のMPOは、 H_2O_2 を基質として細胞傷害を示す酵素で、血管炎の発症機構に関与していると考えられている。

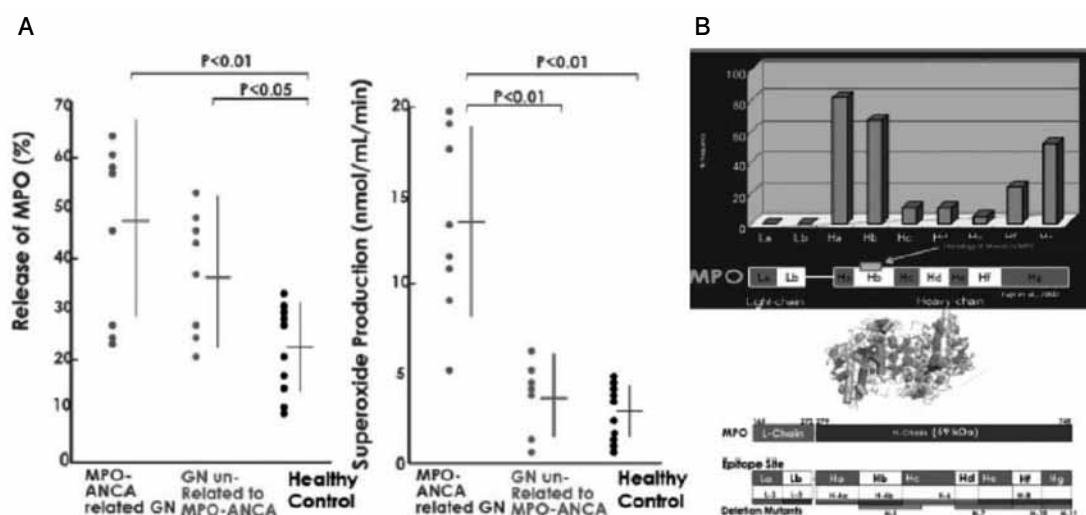
MPO- H_2O_2 系を有する好中球が条件・状況によって生体側に不利な細胞傷害を引き起こす。実際、感染によってMPOやPR3などが血液中に放出され、炎症が治まると同時にクリアされ、CRPと同様の血中レベルの変動を示す。血管炎や川崎病の患者の血中には、高MPO活性とともに活性化好中球が循環していることが明らかになっている。このようにして、生体の防御に加えて、生体側に不利な細胞傷害を引き起こす好中球の活性化にMPO-ANCAやPR3-ANCAが深く関わっている。

一方、ANCAは、好中球の抗原に反応することから活性化した好中球表面に抗原が表出され、その抗原にANCAが結合することが明らかになっている。それによ

り血管内皮細胞などの細胞傷害を誘発する分子を産生すると考えられている。事実、ANCA関連血管炎の患者の好中球は活性化されて血液中をめぐっており、刺激がくわわると細胞傷害を誘発する分子のMPOや活性酸素を放出しやすい状態になっている（図2.2A）。また、一方で、同じANCAであっても傷害に関わる抗体とそうでないものがある。すなわち、抗体のエピトープによって傷害に関わる可能性が明らかになっている（図2.2B）

すなわち、ANCAのエピトープ解析が必要であることが示されている。血管炎疾患患者血清中のANCA抗体価の変動は、必ずしも疾患の病態と連動していない場合もあり、病態と密接に関与するANCAは何か？との疑問が提示されている。このため、ANCAの抗原との反応部位（エピトープ）と病態との関係を解析することが必要になっている。欧米ではPR3-ANCAが多いことから、Specksらのグループにより、わが国に多いMPO-ANCAのエピトープは、解析用パネルデータを報告したSuzukiらのグループによるエピトープ解析法³⁴⁾が、それぞれEUVAS会議で採用が決定された（Parma, 2010年6月）。MPO-ANCAエピトープ解析について簡単に解説すると、MPOを七つの部分に分けて、Escherichia coliにて産生した組換えフラグメントからなるパネルセットを作製し、血管炎関連患者血清のMPO-ANCA抗体のエピトープを解析したとき、MPO

図2.2 MPO-ANCA関連血管炎患者末梢血液中の好中球機能とMPO-ANCAのエピトープと病態



A: MPO-ANCA関連血管炎患者末梢血液中の活性化した好中球機能、B: MPO-ANCAのエピトープと病態

のL鎖とはまったく反応せず、主としてH鎖のN末端およびC末端に単独で反応するエピトープをもつMPO-ANCA抗体が重症化と関連している⁴²⁾。さらに、「厚生省・難病血管炎班（班長：橋本博史）2004-2006」において、種々の血管炎患者176例の血清におけるMPO-ANCAのエピトープを解析し、特にMPA患者およびRPGN患者の血清は、H鎖のN末端およびC末端に単独で反応するエピトープを示した（図2.2B）⁴³⁾。

2.5.2.2 新たな自己抗体のプロポーザル

MPO-ANCAおよびPR3-ANCA自己抗体が陰性であっても、血管炎として診断されるケースがあり、好中球に対する他の抗体あるいは直接血管内皮細胞に作用する自己抗体の存在が検討されている。すなわち、pANCA≒MPO-ANCAおよびcANCA≒PR3-ANCAということになる。

そのため、EULAR recommendationsは、間接蛍光抗体法（indirect immunofluorescence；IIF）による核周囲型抗好中球細胞質抗体（perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody；P-ANCA）と細胞質型抗好中球細胞質抗体（cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody；C-ANCA）の同定とELISAによる抗体測定の一を行うことが推奨されている⁴⁴⁾。IIF法ではMPO-ANCAやPR3-ANCA以外のANCAを同定できることから、IIF法による

ANCA同定も依然として重要と考えられる⁴⁵⁾。IIF法によるANCA測定はGPAで保険適用検査として利用でき、ELISAキットでのANCA陰性例の場合には特に有用である。

加えて、血清ANCA値が陽性でも、必ずしも病態と相関しない場合があり、エピトープの問題に加え、新たな抗体の存在も検討されてきている。その1つとして、モエシン抗体の存在が明らかになったことである。マウス系球体血管内皮細胞にMPO抗体が直接反応する対応分子がmoesinと同定され、その抗moesin抗体は、内皮細胞の接着分子の発現上昇を誘導し、MAAVモデル動物SCG/Kjマウスの血漿中に存在し腎臓でその発現が上昇する⁴⁶⁾、これらの結果から、MAAV患者血清中での抗moesin抗体の存在を調べてみると、健常者に比し高値の抗moesin抗体が存在していることがわかってきた。そして、抗moesin抗体陽性群では、クレアチニン値が有意に高く、血清中のMCP-1、IFN- γ 、IL-12p70、IL-7も高値を示している。一方、抗moesin抗体は、好中球に反応して、IL-8、MCP-1、IFN- γ が上昇する（図2.3）。また、蛍光抗体標識した抗体は、好中球と反応し細胞質型を示す（図2.4）。これらの事実から、抗moesin抗体は、MAAVの病態や炎症誘導に関与し、抗moesin抗体がMPO-ANCAと連動して血管炎を誘導する新規自己抗体であることが報告された⁴⁷⁾。

図2.3 MAAV患者血清中に新規自己抗体：抗moesin抗体の存在と病態マーカー、サイトカイン・ケモカインとの相関

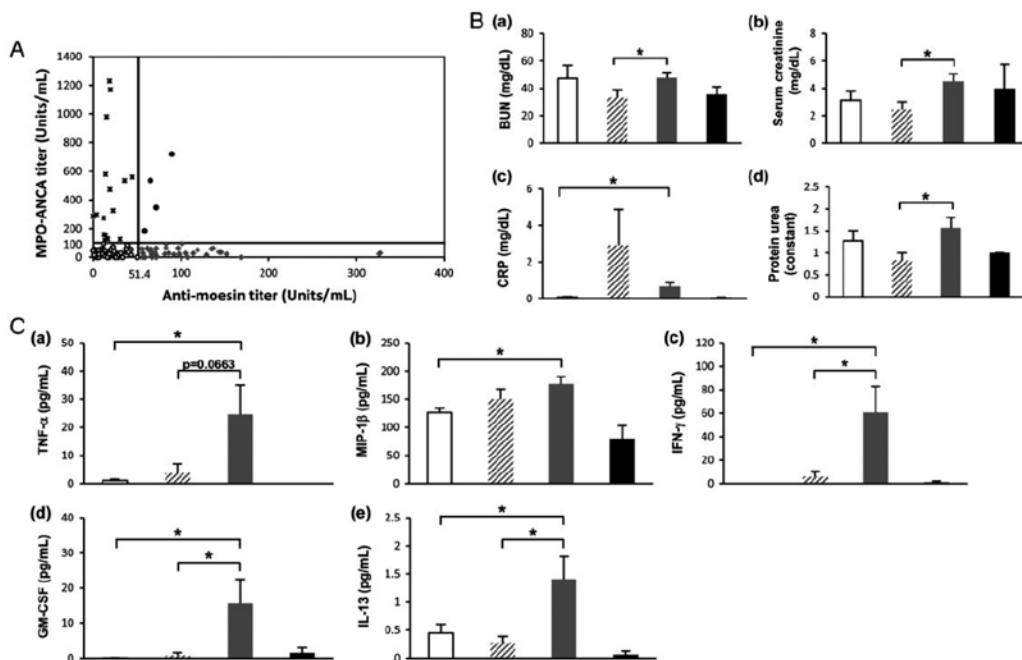
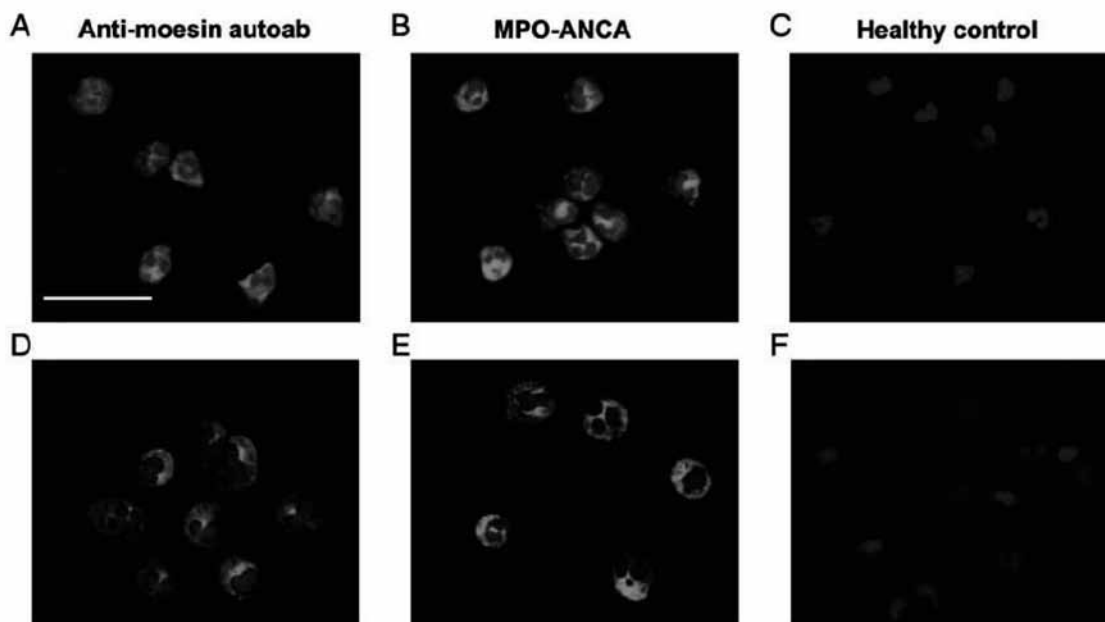


図2.4 抗moesin抗体の好中球細胞質抗体としてのプロフィール



A, D: 抗moesin抗体陽性患者血清、B, E: MPO-ANCA陽性血清、C and F: 核抗体染色Hoechst33342 dye。Scale bar: 50 μ m。

最近、15分で抗Moesin抗体を検出できるキットANCA-Fastも開発されている。

しかし、ANCAなどの自己抗体の産生については分かっていないのが現状である。その一例として、MPO-ANCA陽性の肺腎症候群をみる妊婦が出産した新生児に肺腎症候群をきたした症例が報告されている⁴⁸⁾。この事例は、抗体

の病因を考える上で記載すべきものである。これは母体の抗体が胎児あるいは、新生児に移行したものによるか、あるいは抗体の標的となる好中球などの炎症細胞や血管内皮細胞側の反応性が母体から影響を受けていたものかは不明である。いずれにしても、自己抗体の産生機構を解明することが最大の関心事である。

2.5.3 AAVの病態解析や治療法開発に有用なモデルマウス

血管炎を自然発症するマウスには、NZB/WF1、MRL/lpr、SCG/Kjがある。SCG/Kjマウスは、半月体形成性糸球体腎炎を急速に自然発症し、発症・進行に好中球機能亢進が関与し、血清MPO-ANCA値が半月体形成に先立ち上昇することから、MPO-ANCAが血管炎誘導に関与してい

ることが示されている^{41, 49, 50)}。誘導型モデルマウスとしては、マウスMPO-ANCA、マウス抗MPOを産生するsplenocytes投与によって誘導されるAAVモデルマウス⁵¹⁾やCandida albicans由来分子 (CADSやCAWS) によって誘導される冠状動脈血管炎マウスもある⁴¹⁾。

2.5.4 最後に

ANCAに関する国際シンポジウム「The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012 (APVAS 2012)」が開催された。「難治性血管炎に関する調査

研究班」はじめ、国内外の関連学会からの強力な支援のもと、日本を含む21か国から470名近くの参加者により意義のある会議となった。⁵²⁾

文献

1. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)* . 1982; **285** (6342) : 606.
2. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007; **66** (5) : 605-17.
3. Sugiyama K, Sada KE, Kurosawa M, Wada J, Makino H. Current status of the treatment of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan. *Clinical and experimental nephrology*. 2013; **17** (1) : 51-8.
4. Kussmaul A, Maier R. Uber eine bisher nicht beschriebene eigenthumliche Arterienerkrankung (Periarteritisnodosa) , die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitende, allgemeiner Muskelahmung einhergeht. *Deut Arch Klin Med*. 1866; **1**: 484-518.
5. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007; **66** (2) : 222-7.
6. Wiik A. Rational use of ANCA in the diagnosis of vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* . 2002; **41** (5) : 481-3.
7. Sada KE, Amano K, Uehara R, Yamamura M, Arimura Y, Nakamura Y, et al. A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan. *Mod Rheumatol*. 2013 in press.
8. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid M, Cohen-Tervaert JW, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008; **67** (7) : 1004-10.
9. Koyama A, Yamagata K, Makino H, Arimura Y, Wada T, Nitta K, et al. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. *Clinical and experimental nephrology*. 2009; **13** (6) : 633-50.
10. Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, Ishizu A, Kobayashi S, Kumagai S, et al. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. *Mod Rheumatol*. 2012; **22** (3) : 394-404.
11. Serra A, Cameron JS, Turner DR, Hartley B, Ogg CS, Neild GH, et al. Vasculitis affecting the kidney: presentation, histopathology and long-term outcome. *The Quarterly journal of medicine*. 1984; **53** (210) : 181-207.
12. Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *The Quarterly journal of medicine*. 1985; **56** (220) : 467-83.
13. D'Agati V, Chander P, Nash M, Mancilla-Jimenez R. Idiopathic microscopic polyarteritis nodosa: ultrastructural observations on the renal vascular and glomerular lesions. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1986; **7** (1) : 95-110.
14. Adu D, Howie AJ, Scott DG, Bacon PA, McGonigle RJ, Micheal J. Polyarteritis and the kidney. *The Quarterly journal of medicine*. 1987; **62** (239) : 221-37.
15. Guillevin L, Durand-Gasselien B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis and rheumatism*. 1999; **42** (3) : 421-30.
16. Mukhtyar C, Luqmani R. Disease-specific quality indicators, guidelines, and outcome measures in vasculitis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007; **25** (6 Suppl 47) : 120-9.
17. Lauque D, Cadranet J, Lazor R, Pourrat J, Ronco P, Guillevin L, et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P)* . *Medicine*. 2000; **79** (4) : 222-33.
18. Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C, Cohen P, Mahr A, Le Guern V, et al. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. *Medicine*. 2005; **84** (5) : 323-30.
19. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniene J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *The New England journal of medicine*. 2003; **349** (1) : 36-44.
20. Oh JS, Lee CK, Kim YG, Nah SS, Moon HB, Yoo B. Clinical features and outcomes of microscopic polyangiitis in Korea. *Journal of Korean medical science*. 2009; **24** (2) : 269-74.
21. Yamagata K, Usui J, Saito C, Yamaguchi N, Hirayama K, Mase K, et al. ANCA-associated systemic vasculitis in Japan: clinical features and prognostic changes. *Clinical and experimental nephrology*. 2012; **16** (4) : 580-8.
22. Weidner S, Geuss S, Hafezi-Rachti S, Wonka A, Rupperecht HD. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004; **19** (6) : 1403-11.
23. Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, Ferrario F, Noel LH, Waldherr R, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney international*. 2002; **61** (1) : 80-9.
24. Woodworth TG, Abuelo JG, Austin HA, 3rd, Esparza A. Severe glomerulonephritis with late emergence of classic Wegener's granulomatosis. Report of 4 cases and review of the literature. *Medicine*. 1987; **66** (3) : 181-91.
25. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis and rheumatism*. 2013; **65** (1) : 1-11.

26. de Lind van Wijngaarden RA, van Rijn L, Hagen EC, Watts RA, Gregorini G, Tervaert JW, et al. Hypotheses on the etiology of antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis: the cause is hidden, but the result is known. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008; **3** (1) : 237-52.
27. Chen M, Kallenberg CG. The environment, geoepidemiology and ANCA-associated vasculitides. *Autoimmunity reviews*. 2010; **9** (5) : A293-8.
28. Yashiro M, Muso E, Itoh-Ihara T, Oyama A, Hashimoto K, Kawamura T, et al. Significantly high regional morbidity of MPO-ANCA-related angitis and/or nephritis with respiratory tract involvement after the 1995 great earthquake in Kobe (Japan) . *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2000; **35** (5) : 889-95.
29. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DR, Scott DG, et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. *Rheumatology (Oxford)* . 2011; **50** (10) : 1916-20.
30. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *The New England journal of medicine*. 2012; **367** (3) : 214-23.
31. Xie G, Roshandel D, Sherva R, Monach PA, Lu EY, Kung T, et al. Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA-DPB1*04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis. *Arthritis and rheumatism*. 2013; **65** (9) : 2457-68.
32. Heckmann M, Holle JU, Arning L, Knaup S, Hellmich B, Nothnagel M, et al. The Wegener's granulomatosis quantitative trait locus on chromosome 6p21.3 as characterised by tagSNP genotyping. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008; **67** (7) : 972-9.
33. Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, Kyogoku C, Arimura Y, Yoshida M, et al. Genetic background of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: association of HLA-DRB1*0901 with microscopic polyangiitis. *The Journal of rheumatology*. 2003; **30** (7) : 1534-40.
34. Tsuchiya N, Kobayashi S, Hashimoto H, Ozaki S, Tokunaga K. Association of HLA-DRB1*0901-DQB1*0303 haplotype with microscopic polyangiitis in Japanese. *Genes and immunity*. 2006; **7** (1) : 81-4.
35. Tsuchiya N. Genetics of ANCA-associated vasculitis in Japan: a role for HLA-DRB1*09:01 haplotype. *Clinical and experimental nephrology*. 2013; **17** (5) : 628-30.
36. Wiczorek S, Holle JU, Muller S, Fricke H, Gross WL, Epplen JT. A functionally relevant IRF5 haplotype is associated with reduced risk to Wegener's granulomatosis. *J Mol Med (Berl)* . 2010; **88** (4) : 413-21.
37. Carr EJ, Niederer HA, Williams J, Harper L, Watts RA, Lyons PA, et al. Confirmation of the genetic association of CTLA4 and PTPN22 with ANCA-associated vasculitis. *BMC medical genetics*. 2009; **10**: 121.
38. Kawasaki A, Inoue N, Ajimi C, Sada KE, Kobayashi S, Yamada H, et al. Association of IRF5 polymorphism with MPO-ANCA-positive vasculitis in a Japanese population. *Genes and immunity*. 2013.
39. 堺 秀人, 黒川 清, 小山 哲夫, 他 : 急速進行性腎炎症候群の診療指針. 日本腎臓学会誌, 2002; 44: 55-82.
40. Fujimoto S, et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. *Rheumatology* 50:1916-20, 2011
41. Ishida-Okawara, A., et al. Contribution of myeloperoxidase to coronary artery vasculitis associated with MPO-ANCA production. *Inflammation*, 2001. **25** (6) : p. 381-7.
42. Fujii A, Tomizawa K, Arimura Y, Nagasawa T, Y-Ohashi Y, Hiyama T, Mizuno S, Suzuki K. Epitope analysis of myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2000; **53**: 242-252.
43. Suzuki, K., et al., Analysis of risk epitopes of anti-neutrophil antibody MPO-ANCA in vasculitis in Japanese population. *Microbiol Immunol*, 2007. **51** (12) : p. 1215-20.
44. Mukhtyar, C., et al., EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2009. **68** (3) : p. 310-7.
45. 有村義宏, 蛍光抗体法ANCA測定試薬の検討, in 厚生省特定疾患難治性血管炎に関する調査研究平成13年度総括研究報告書, 2002. p. 90-97.
46. Nagao T, et al., Direct activation of glomerular endothelial cells by anti-moesin activity of anti-myeloperoxidase antibody. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 26:2752-60)
47. Suzuki K, et al., A novel autoantibody against moesin in the serum of patients with MPO-ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. doi: 10.1093/ndt/gft469 2013)
48. Schlieben DJ, Korbet SM, Kimura RE, Schwartz MM, Lewis EJ. Pulmonary-renal syndrome in a newborn with placental transmission of ANCAs. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:758-61.
49. Kinjoh, K., M. Kyogoku, and R.A. Good. Genetic selection for crescent formation yields mouse strain with rapidly progressive glomerulonephritis and small vessel vasculitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993. **90** (8) : p. 3413-7.
50. Tomizawa, K., et al., Reduction of MPO-ANCA epitopes in SCG/Kj mice by 15-deoxyspergualin treatment restricted by IgG2b associated with crescentic glomerulonephritis. *Rheumatology (Oxford)* . **49** (7) : p. 1245-56.
51. Xiao, H., et al., Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest*, 2002. **110** (7) : p. 955-63.
52. Suzuki, K. Remarks on the Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012Clin Exp Nephrol (2013) 17:599-602.

はじめに、血管炎の①診断用語、②疾患の定義、③分類基準、④診断基準などの意味・用語の使用法などを理解する必要がある。CHCCのJennetteらの論文に掲載された表を示す¹⁾(表3.1)。この表に①～④の意味が記載されている。血管炎の基本を考えるうえで重要である。また、重要なことは、各基準の意義・目的が異なることを理解されたい。CHCC分類は「血管炎の概念の分類」であり、ACRの基準は、典型的な症例を定義して、他の疾患から区別し、合致する症例群を基礎・臨床研究に使用するための「分類法」である。このため、臨床の現場でこのACRの基準に合致しない非特異的な症例も存在することを認識しなければならない。分類基準には、鑑別診断や除外疾患は基本的には記載されていない。このため、さまざまな血管炎の鑑別作業が安易になることがあるため注意が必要である。厚生労働省の診断基準は、臨床の現場での「診断」のための基準であり、特定疾患（難病）に対する医療給付の目的もあるため、典型的かつ確実な症例に適応される。これらのさまざまな基準の目的が異なることを理解することが重要である。

表3.1 診断用語、定義、分類、診断する際の用語の説明

用語	説明	例
診断用語	疾患の名前	GPA
疾患の定義	症例が複数の異常な症状をもち、その症状が割り当てられた診断のための専門用語を確認すること	気道に起こる炎症性肉芽腫であり、かつ、小型から中型血管（毛細血管、細静脈、細動脈、動脈）に起こる壊死性血管炎である
分類基準	症例を研究のための標準的なカテゴリーに分類して観察すること	2項目または2項目以上の項目を満足する。①鼻・口腔の炎症、②胸部X線上、結節、固定した浸潤像、または空洞を示す。③血尿または尿沈査で、赤血球円柱、④生検によって得られた肉芽腫性炎症像（ACR基準より）
診断基準	個々の症例が、疾患に関する確実な症候をもつ、または、上記確実な症候の出現を明らかに予想できる診察状態をいう	まだ実証されたものはない。確実な症候が明確に存在する多くの症例の解析を行って決定すべきである

(文献1より)

3.1 厚生省の診断基準、病型分類

3.1.1 診断基準

1998年に作成されたMPAの診断基準（表3.2）²⁾ に関して、MPAは障害される血管サイズの違い、大半の症例がANCA陽性を示すことから、PANから分離・独立した疾患である。本診断基準の特徴は、①組織所見が得られなくとも、臨床症候・検査所見のみでMPAと診断できること、②MPAの臓器障害として高頻度に認められる急速な腎障害（RPGN）と肺病変（肺胞出血、間質性肺炎）の二つを主要症候として取り入れてあること、③わが国に多いMPO-ANCA陽性を主要検査所見の中に組み入れてあること、④判定を確定（definite）と疑い（probable）の二つにして、発症早期例の見逃しを少なくする配慮がなされていることである。なお、注意事項として以下があげられる。

- (1) 本診断基準の使用には、まず感染症や悪性腫瘍、他の膠原病などによる血管炎、血管炎様所見を除外することが前提である。ANCAは血管炎以外に、感染性心内膜炎などの感染症、SLEなどの膠原病でも陽性を示すことがある。
- (2) 上記疾患（二次性血管炎、感染症など）が除外された全身性血管炎（原発性血管炎）では、他の原発性全身性血管炎との鑑別が必要である。MPAを疑った場合には、表3.3、表3.4に示す診断基準を参考にして、まずEGPAを除外し、さらにGPAとの鑑別が必要である。MPAの診断基準の主要検査項目には、MPAで高頻度にみられるMPO-ANCA陽性があげられているが、低頻度ながらPR3-ANCA陽性のMPAやMPO-ANCA陽性のGPAが存在することに注意が必要である。
- (3) 他疾患が除外され、MPO-ANCA陽性で1臓器のみが障害されている場合には、MPAとしては疑い（probable）の判定となる。しかし、MPO-ANCA陽性のpauci-immune型壊死性（半月体形成性）糸球体腎炎は、腎限局型のMPAとみなされている。

表3.2 厚生省MPAの診断基準

主要項目
(1) 主要症状 ①RPGN ②肺胞出血、もしくは間質性肺炎 ③腎・肺以外の臓器症状：紫斑、皮下出血、消化管出血、多発性単神経炎など
(2) 主要組織所見 細動脈・毛細血管・後毛細血管細静脈の壊死、血管周囲の炎症性細胞浸潤
(3) 主要検査所見 ①MPO-ANCA陽性 ②CRP陽性 ③蛋白尿・血尿、BUN、血清Cr値の上昇 ④胸部X線所見：浸潤陰影（肺胞出血）、間質性肺炎
(4) 判定 ①確定（definite） (a) 主要症候の2項目以上を満たし、組織所見が陽性の例 (b) 主要症候の①および②を含め2項目以上を満たし、MPO-ANCAが陽性の例 ②疑い（probable） (a) 主要症候の3項目を満たす例 (b) 主要症候の1項目とMPO-ANCA陽性の例 (5) 鑑別診断
①PAN ②GPA ③EGPA ④川崎病血管炎 ⑤膠原病（SLE、関節リウマチなど） ⑥紫斑病血管炎
参考事項
(1) 主要症候の出現する1～2週間前に先行感染（多くは上気道感染）を認める例が多い (2) 主要症候①、②は約半数例で同時に、その他の例ではいずれか一方が先行する (3) 多くの例でMPO-ANCAの力価は疾患活動性と並行して変動する (4) 治療を早期に中止すると、再燃する例がある (5) 除外項目の諸疾患は壊死性血管炎を呈するが、特徴的な症候と検査所見から鑑別できる

BUN：bloodureanitrogen、血中尿素窒素
 Cr：creatinine、クレアチニン

表3.3 厚生省EGPAの診断基準

主要項目
(1) 主要臨床所見
①気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎
②好酸球増加
③血管炎による症状：発熱（38℃以上、2週間以上）、体重減少（6カ月以内に6kg以上）、多発性単神経炎、消化管出血、紫斑、多関節痛（炎）、筋肉痛、筋力低下
(2) 臨床経過の特徴
主要所見①、②が先行し、③が発症
(3) 主要組織所見
①周囲組織に著明な好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫またはフィブリノイド壊死性血管炎の存在
②血管外肉芽腫の存在
(4) 判定
①確定 (definite)
(a) 主要臨床所見のうち気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎、好酸球性増加および血管炎による症状のそれぞれ一つ以上を示し、同時に主要組織所見の1項目を満たす場合
(b) 主要臨床所見3項目を満たし、臨床経過の特徴を示す場合
②疑い (probable)
(a) 主要臨床所見1項目および主要組織所見の1項目を満たす場合
(b) 主要臨床所見3項目を満たすが、臨床経過の特徴を示さない場合
(5) 参考となる所見
①白血球増加（1万/ μ L）、②血小板増加（40万/ μ L）、③血清IgE増加（600IU/mL以上）、④MPO-ANCA陽性、⑤リウマトイド因子陽性、⑥胸部X線所見にて肺浸潤影

表3.4 厚生省GPAの診断基準

主要項目
(1) 主要症状
①上気道（E）の症状
E：鼻（膿性鼻漏、出血、鞍鼻）、眼（眼痛、視力低下、眼球突出）、耳（中耳炎）、口腔・咽頭通（潰瘍、嚙声、気道閉塞）
②肺（L）の症状
L：血痰、咳嗽、呼吸困難
③腎（K）の症状
血尿、蛋白尿、急速に進行する腎不全、浮腫、高血圧
④血管炎による症状
(a) 全身症状：発熱（38℃以上、2週間以上）、体重減少（6カ月以内に6kg以上）
(b) 臓器症状：紫斑、多関節炎（痛）、上強膜炎、多発性単神経炎、虚血性心疾患（狭心症・心筋梗塞）、消化管出血（吐血・下血）、胸膜炎
(2) 主要組織所見
①E、L、Kの巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎
②免疫グロブリン（Ig）沈着を伴わない壊死性半月体形成腎炎
③小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎
(3) 主要検査所見
PR3-ANCA（蛍光抗体法でcytoplasmic pattern、c-ANCA）が高率に陽性を示す
(4) 判定
①確定 (definite)
(a) 上気道（E）、肺（L）、腎（K）のそれぞれ1臓器症状を含め主要症状の3項目以上を示す例
(b) 上気道（E）、肺（L）、腎（K）、血管炎による主要症状の2項目以上および、主要組織所見①、②、③の1項目以上を示す例
(c) 上気道（E）、肺（L）、腎（K）、血管炎による主要症状の1項目以上と主要組織所見①、②、③の1項目以上およびc（PR3）-ANCA陽性の例
②疑い (probable)
(a) 上気道（E）、肺（L）、腎（K）、血管炎による主要症状のうち2項目以上の症状を示す例
(b) 上気道（E）、肺（L）、腎（K）、血管炎による主要症状のうちいずれか1項目および、主要組織所見①、②、③の1項目を示す例
(c) 上気道（E）、肺（L）、腎（K）、血管炎による主要症状のいずれか1項目とc（PR3）-ANCA陽性を示す例
(5) 参考となる検査所見
①白血球、CRPの上昇
②BUN、血清Crの上昇
(6) 鑑別診断
①E、Lの他の原因による肉芽腫性疾患：サルコイドーシスなど
②他の血管炎症候群：MPA、EGPAなど
参考事項
(1) 上気道（E）、肺（L）、腎（K）のすべてがそろっている例は全身型、上気道（E）、下気道（L）のうち単数もしくは二つの臓器にとどまる例を限局型と呼ぶ
(2) 全身型はE、L、Kの順に症状が発現することが多い
(3) 発症後しばらくすると、E、Lの病変に黄色ブドウ球菌を主とする感染症を合併しやすい
(4) E、Lの肉芽腫による占拠性病変の診断にCT、MRI、シンチ検査が有用である
(5) PR3-ANCAの力価は疾患活動性と並行しやすい。まれにp（MPO）-ANCA陽性を認める例もある

3.1.2 病型分類

MPAの予後推測および治療法選択に役立つよう、臓器障害の部位・数・程度から、MPAの重症度を、重症例、最重症例、軽症例の三つに分類する³⁾(表3.5)。なお、重症例の3臓器以上の障害とは生命予後に影響を及ぼす臓器の障害の数である(皮膚障害や関節障害は含まれない)。

表3.5 MPAの病型分類

重症例
① 全身性血管炎型：3臓器以上の障害 ② 肺腎型：限局性肺出血または広範囲間質性肺炎と腎炎を合併 ③ RPGN型：血清Cr値が1カ月に2倍以上に増加するRPGN
最重症例
① RPGNで血清Cr値5 mg/dL以上 ② びまん性肺胞出血 ③ 脳出血 ④ 抗GBM抗体併存RPGN ⑤ 急性膵炎 ⑥ 消化管穿孔
軽症例
限局型：一つの臓器のみの障害 ① 腎限局型 (RPGN型を除く) ② 肺線維症型 (肺出血型を除く) ③ その他の型 (a) 筋・関節型 (b) 軽症全身型 (c) 末梢神経炎型

(文献3より)

3.2 RPGNの診断基準

RPGNはWHOにより「急性あるいは潜在性に発症する肉眼的血尿、蛋白尿、貧血、急速に進行する腎不全症候群」と定義されている⁴⁾。日本腎臓学会から提唱された診断の必須項目⁵⁾は、①数週～数カ月の経過で急速に腎不全が進行する。②血尿（多くは顕微鏡的血尿、肉眼的血尿もみられる）、蛋白尿、赤血球円柱、顆粒円柱などの腎炎性尿所見を認める、となっている。

表3.6 早期発見のためのRPGN診断指針

- (1) 尿所見異常（主として血尿や蛋白尿、円柱尿） a)
- (2) eGFR<60 mL/分/1.73 m² b)
- (3) CRP高値や赤沈促進

上記の(1)～(3)を認める場合、「RPGNの疑い」として腎専門病院への受診を勧める。ただし、腎臓超音波検査を実施可能な施設では、腎皮質の萎縮がないことを確認する。なお、急性感染症の合併、慢性腎炎に伴う緩徐な腎機能障害が疑われる場合には、1～2週間以内に血清Cr値を再検し、eGFRを再計算する。

- a) 近年、健診などによる無症候性検尿異常を契機に発見される症例が増加している。最近出現した検尿異常については、腎機能が正常であってもRPGNの可能性を念頭に置く必要がある
- b) 推算糸球体濾過率 (estimated glomerular filtration rate; eGFR) 計算は、わが国のeGFR式である下式を用いる。

$$eGFR (mL/分/1.73 m^2) = 194 \times Cr_{e} - 1.094 \times Age - 0.287$$
（女性はこれに $\times 0.739$ ）
 ただし、血清Crの測定は酵素法で行うこと

厚生労働省の診断基準としては、厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班を中心に作成され2010年度に刊行された『急速進行性腎炎症候群の診療指針第2版』に記述されるRPGNの診断指針がある。RPGNの予後改善のためには、腎機能障害の軽度な早期にRPGNを疑い、腎生検を含めた病型診断および治療が可能な腎疾患専門医療機関に速やかに紹介することが重要である。そのため、この診断指針は腎疾患を専門としない一般医家向けの「早期発見のためのRPGN診断指針」（表3.6）および腎疾患専門医療機関向けの「RPGN確定診断指針」（表3.7）から成り立っている。

表3.7 RPGN確定診断指針

- (1) 数週～数カ月の経過で急速に腎不全が進行する（病歴の聴取、過去の検診、その他の腎機能データを確認する）
- (2) 血尿（多くは顕微鏡的血尿、まれに肉眼的血尿）、蛋白尿、赤血球円柱、顆粒円柱などの腎炎性尿所見を認める
- (3) 過去の検査歴などがなく来院時無尿状態で尿所見が得られない場合は、臨床症候や腎臓超音波検査、CTなどにより、腎のサイズ、腎皮質の厚さ、皮髄境界、尿路閉塞などのチェックにより、慢性腎不全との鑑別を含めて、総合的に判断する

一般医家は、炎症所見を伴い血蛋白尿とわずかな腎機能低下がある場合、即座に腎疾患専門医療機関への紹介を行うことが重要であり、この点を特に注意喚起している。さらにごく早期のRPGNを発見するには、腎機能が正常範囲であっても、新たな腎炎性尿異常が出現し、明らかに感染症とは異なる炎症所見を伴う場合、あるいは炎症所見が陰性であっても慢性糸球体腎炎による腎機能低下に比べ、腎機能悪化速度が明らかに早い場合や腎機能の割に高度の貧血を伴う場合など、臨床経過によりRPGNが疑われる症例については、積極的に腎疾患専門医療機関への紹介を行うべきである。近年このような、無症候で健診などでの検尿異常を契機に発見されるRPGN症例が増加傾向にある（『急速進行性腎炎症候群の診療指針第2版』）。腎臓専門医は「RPGN確定診断指針」を用いRPGNの確定診断を行う。RPGNの定義にもあるように、腎炎性尿所見と同時に、過去の検診その他による検査データの確認により、急速に腎機能の悪化をきたしたことを確認することが必要である。また、検診などの受診歴がなく、過去の腎機能データが存在しない場合には、腎の超音波検査やCT検査により腎のサイズ、皮髄境界、腎皮質の厚さなどから、総合的に慢性腎不全との鑑別をするが、可能な限り腎生検を施行し確定診断を行うことが望ましい。病型分類は、腎組織所見およびANCA、抗GBM抗体、抗DNA抗体、免疫複合体などの血清学的指標を加味してpauci-immune型RPGN、抗GBM抗体型RPGN（Goodpasture症候群を含む）、免疫複合体型RPGNの三つに大別され、さらに pauci-immune 型はMPO-ANCA 型RPGN（MPAを含む）とPR3-ANCA型RPGN（GPAを含む）、ANCA陰性型に病型分類される。『急速進行性腎炎症候群の診療指針第2版』に記述されるわが国のRPGNの臨床病型を表3.8に示す⁶⁾。

表3.8 わが国のRPGN症候群の臨床病型

	症例数	%
一次性		
半月体形成性糸球体腎炎		
抗GBM抗体型半月体形成性腎炎	81	4.6
免疫複合体型半月体形成糸球体腎炎	35	2.0
pauci-immune型半月体形成性糸球体腎炎	745	42.0
混合型半月体形成糸球体腎炎	31	1.7
分類不能な一次性半月体形成性糸球体腎炎	28	1.6
半月体形成を伴う糸球体腎炎		
膜性増殖性糸球体腎炎	15	0.8
膜性腎症	5	0.3
IgA腎症	43	2.4
非IgA型メサンギウム増殖性糸球体腎炎	8	0.5
その他の一次性糸球体腎炎	3	0.2
全身性		
Goodpasture症候群	27	1.5
SLE	66	3.7
GPA	46	2.6
MPA	344	19.4
その他の壊死性血管炎	15	0.8
紫斑病性腎炎	36	2.0
クリオグロブリン血症	12	0.7
関節リウマチ	24	1.4
悪性腫瘍	3	0.2
その他の全身性疾患	40	2.3
感染症		
溶連菌感染後糸球体腎炎	10	0.6
感染性心内膜炎、シャント腎炎	6	0.3
C型肝炎ウイルス	2	0.1
その他	20	1.1
薬剤性	10	0.6
その他	17	1.0
不明	100	5.6
全体	1,772	100.0

(文献6より一部改変)

3.3 グローバルな現状

3.3.1 ACR分類

ACRによって、48施設から1,020症例の血管炎の記録表が集計され、主要な原発性血管炎7疾患の分類基準が作成された⁷⁾。この分類基準には、MPAやANCAの記載はない(表3.9、表3.10)。

表3.9 ACRのGPAの分類基準

基準項目	定義
1. 鼻あるいは口腔内炎症	有痛性あるいは無痛性口内潰瘍、または化膿性あるいは血性鼻汁の発現
2. 胸部X線における異常陰影	結節、固定性浸潤、あるいは空洞の存在を示す胸部X線像
3. 尿沈渣	尿沈渣において顕微鏡的血尿(>赤血球5個/高倍率1視野)あるいは赤血球円柱を認める
4. 生検における肉芽腫の証明	動脈壁内、血管周囲または血管外領域(動脈または小動脈)に肉芽腫を認める

分類上、上記4項目中少なくとも2項目以上が認められる場合、GPAと判定する。項目の種類を問わず2項目以上認めれば、感度88.2%、特異度92.0%である

表3.10 ACRのEGPAの分類基準

基準項目	定義
1. 喘息	喘鳴あるいは呼気時にみられるびまん性の高音のラ音の既往
2. 好酸球増多症	白血球分画における好酸球増加>10%
3. 単神経障害あるいは多発神経炎	全身性血管炎に起因する単神経障害、多発性単神経障害あるいは多発神経障害(すなわちグローブ/ストッキング状分布)
4. 肺浸潤(非固定性)	全身性血管炎に起因する移動性あるいは一過性の肺浸潤影示すX線像(固定性浸潤は含まない)
5. 副鼻腔異常	急性あるいは慢性副鼻腔痛または圧痛の既往、あるいは副鼻腔のX線像にみられる混濁化所見
6. 血管外組織への好酸球浸潤	動脈、細動脈あるいは細静脈の生検において血管外組織への好酸球浸潤を認める

分類上、上記6項目中少なくとも4項目以上が認められる場合、EGPAと判定する。項目の種類を問わず4項目以上認めれば、感度85.0%、特異度99.7%である

3.3.2 CHCC1994分類

1994年にCHCCにおいて血管炎の名称・定義に関する会議が行われ、罹患する血管の口径と病理組織の特徴に基づいた分類が提唱された¹⁾。またこの中でMPAが提唱された。ANCAに関しての記載はあるが、規定はされていない。解説を表3.11に示す。MPAの概念が提案され、これまでのPANの頻度が少なくなった。なお、血管炎の分類の変遷については、editorialとして記載されたLie⁸⁾の論文もぜひ読みたい。

表3.11 CHCC1994分類

疾患名	定義
GPA	1. 気道における肉芽腫性炎症所見 2. 小・中型血管の壊死性血管炎(壊死性糸球体腎炎がよくみられる)
EGPA	1. 気道における好酸球を多数認める肉芽腫性炎症所見 2. 小・中型血管の壊死性血管炎 3. 喘息と好酸球増多症
MPA	毛細血管、小動脈、小静脈の小・中型血管の壊死性血管炎で、免疫複合体沈着は少ない、あるいは認めない(小・中型血管の壊死性血管炎を認めることがある。壊死性糸球体腎炎がよくみられる。肺の毛細血管炎もしばしばみられる)

小血管と細静脈、毛細血管、細動脈、および細動脈につながる実質内梢動脈根幹である。すべての項目を満たすものを各疾患に分類する。

3.3.3 EMEA(European Medicines Agency)アルゴリズム(Wattsらのアルゴリズム)

2007年にWattsらは、疫学研究への適用を目的として、ACR分類基準、CHCC分類、血管炎臨床（代用）マーカー、ANCA所見を利用したAAV3疾患と古典的PANの段階的
分類アルゴリズムを提唱した⁹⁾。AAVの疫学的特徴として、欧州では北部にGPAが多く、南部にMPAが多い。このような疫学的特徴を明確にするためには、高い研究者間一致率で単一の疾患に診断できる分類方法が不可欠である。Wattsらの分類アルゴリズムは、疫学研究への適用を目的として作成されたもので、ACR分類基準、CHCC分類、GPAの肉芽腫性炎症および腎血管炎の代用マーカー、ANCA所見を用いて、EGPAからGPA、MPA、さらに古典的PANへと順次診断することにより単一疾患に分類できる方法である¹⁾。

A. エントリー基準と代用マーカー

このアルゴリズムが適用されるのは、AAVあるいは古典的PANに合致する臨床症状・所見を有し、その原因として血管炎以外の疾患が否定される原発性全身性血管炎患者である（表3.12）。血管炎類似病態の鑑別のため、最終診断には少なくとも3ヵ月の観察期間が推奨されている。なお、ANCAの対応抗原はPR3およびMPOのいずれでもよい。生検組織あるいは確定的な組織所見が得られない場合には、肉芽腫性炎症代用マーカーと壊死性糸球体腎炎代用マーカーを用いる（表3.13）。

表3.12 原発性全身性血管炎：エントリー基準と病態定義

<p>原発性全身性血管炎（AAVあるいはPAN）の臨床診断を行う。可能であれば少なくとも3ヵ月は観察を継続する。診断時年齢は16歳以上である。以下の三つの項目（A、B、C）をすべて満たすものを原発性全身性血管炎と定義する</p> <p>(A) 症候がAAVまたはPANに特徴的であるか、あるいは矛盾しないこと 組織学的に血管炎が証明されていれば症状や徴候は矛盾しないものであればよい。組織学的証明がない場合は症状や徴候は特徴的なものでなければならない。</p> <p>(B) 以下の項目のうち少なくとも一つを満足すること</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 組織学的に診断された血管炎または肉芽腫性病変 血管炎には壊死性糸球体腎炎が含まれる。肉芽腫性病変はACRのGPA分類基準で定義されているものとする：血管壁あるいは動脈・細動脈の血管周囲と血管外領域での肉芽腫性炎症所見 2. ANCA陽性 MPO-ANCAまたはPR3-ANCAが陽性である（ELISA測定ができない施設ではIIFによるANCA陽性でもよい） 3. 血管炎および肉芽腫症が強く示唆される以下の特異的な検査所見 <ul style="list-style-type: none"> ・神経生理学的検査による多発性単神経炎 ・血管造影（MR血管画像または腹腔内血管造影）によるPAN所見 ・頭頸部と胸部のCTまたはMRIによる眼窩後部と気管病変 4. 好酸球増多（>10%または$>1.5 \times 10^9/L$） <p>(C) 症候を説明する他の疾患のないこと、特に以下の疾患を除外できる</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 悪性腫瘍 2. 感染症（B型・C型肝炎感染、ヒト免疫不全ウイルス、結核、亜急性心内膜炎） 3. 薬剤性血管炎（hydralazine, PTU, allopurinolを含む） 4. 二次性血管炎（関節リウマチ、SLE、Sjögren症候群、結合組織病） 5. Behçet病、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、川崎病、本態性クリオグロブリン血症、Henoch-Schönlein紫斑病、抗GBM抗体関連疾患 6. 血管炎類似疾患（コレステロール塞栓症、calciphylaxis、劇症型抗リン脂質抗体症候群、心房粘液腫） 7. サルコイドーシス <p>(補足) 腎あるいは皮膚生検組織のIgA沈着はHenoch-Schönlein紫斑病を、また抗GBM抗体の検出はGoodpasture症候群を疑う所見である。しかし、IgA組織沈着と抗GBM抗体はAAVでも認めることがあり、Henoch-Schönlein紫斑病とGoodpasture症候群の除外は個々の医師が判断する。</p>
--

(文献9より)

表3.13 血管炎の代用マーカー

血管炎	代用マーカー
GPA (上・下気道の肉芽腫性炎症)	1. 胸部X線検査で1カ月を越えて存在する固定性肺浸潤、結節あるいは空洞（感染症や悪性腫瘍が除外されること） 2. 気管支狭窄 3. 1カ月を越える血清鼻汁と鼻垢、あるいは鼻の潰瘍 4. 3カ月を越える慢性副鼻腔炎、中耳炎あるいは乳様突起炎 5. 眼窩後部の腫瘍あるいは炎症（偽腫瘍） 6. 声門下狭窄 7. 鞍鼻または破壊性副鼻腔疾患#腎血管炎（糸球体腎炎）
腎血管炎（糸球体腎炎）	1. 10%を超える変形赤血球または赤血球円柱を伴う血尿 2. 検尿検査で2+以上の血尿と蛋白尿

1項目が認められた場合、血管炎による臓器障害と判定する

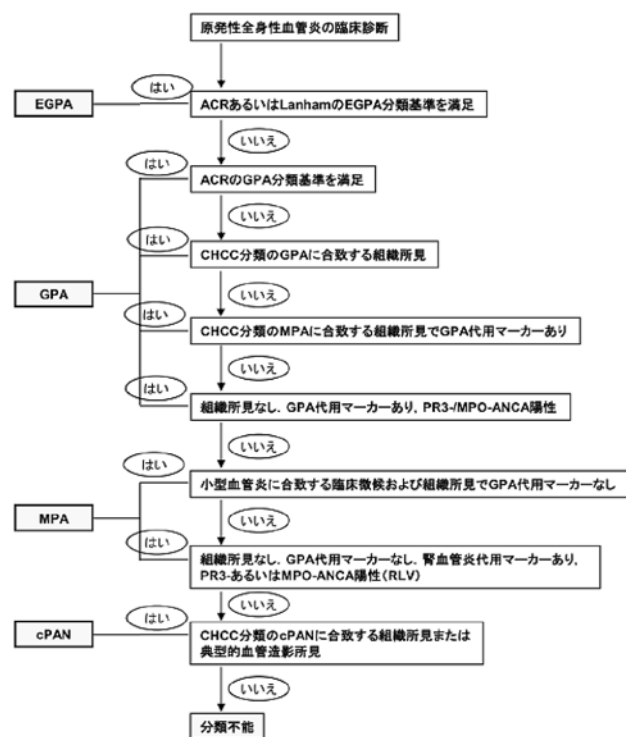
(文献9より引用)

B. 分類方法

分類方法を図3.1に示す。第1段階はEGPA分類で、特異度の高いACR分類基準、さらに感度の高いLanhamの分類基準により診断する。

第2段階はGPA分類で、①ACR分類基準を満足するもの、②生検によりCHCC分類のGPA肉芽腫性炎症の組織所見が得られたもの、③AAVに共通する壊死性小型血管炎の生検組織所見が得られ、GPA代用マーカーを有するもの、④組織所見はないが、GPA代用マーカーがありPR3-/MPO-ANCA陽性のものを診断する。

図3.1 原発性全身性血管炎（AAVおよびPAN）分類アルゴリズム



(文献9より改変)

第3段階はMPA分類で、①壊死性小型血管炎の生検組織所見および臨床症状・所見があり、GPA代用マーカーのないもの、②組織所見はないが、GPA代用マーカーがなく、腎血管炎代用マーカーがありANCA陽性のものを診断する。

なお、最終段階の古典的PAN分類は、CHCC分類の壊死性中型血管炎あるいは典型的血管造影所見（小動脈瘤など）があれば診断する。上記の全ての条件に該当しない場合は「分類不能」とする。

3.3.4 CHCC2012分類

2012年にCHCCが改定された（CHCC2012）。以下に主な改定を示す。

1) 新たなカテゴリーと名称の変更

従来の大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎の3つのカテゴリーに、Variable vessel vasculitis；VVV（多彩な血管を侵す血管炎）、Single organ vasculitis；SOV（単一臓器の血管炎）、Vasculitis associated with systemic disease（全身疾患に関連した血管炎）、Vasculitis associated with

probable etiology（病因が判明している血管炎）の4つのカテゴリーが新たに加えられた。

2) 小型血管炎は2つのサブカテゴリーになった。

小型血管炎が、ANCA-associated vasculitis；AVV（ANCA関連血管炎）とImmune complex vasculitis SVV（免疫複合体性血管炎）の2つのサブカテゴリーに分類された。

3) ANCA関連血管炎の疾患名称の変更

顕微鏡的多発血管炎（MPA）は名称の変更がなかった

が、Wegener肉芽腫症はGranulomatosis with polyangiitis; GPA (多発血管炎性肉芽腫症)に、Churg-Strauss症候群はEosinophilic granulomatosis with polyangiitis; EGPA (好酸球性多発血管炎性肉芽腫症)と変更された。

4) 免疫複合体性血管炎の疾患名称の変更と新規疾患

CHCC1994に記載されていたHenoch-Schönlein紫斑病がIgA vasculitis; IgAV (IgA血管炎)に、本態性クリオグロブリン血症がCryoglobulinemic vasculitis; CV (クリオグロブリン血症性血管炎)に名称変更された。さらにこのカテゴリーでは、anti-GBM disease (抗GBM病)とHypocomplementemic urticarial vasculitis; HUV (Anti-

Clq vasculitis) (低補体血症性蕁麻疹様血管炎)の2疾患が新たに追加された。

5) 人名を冠した疾患で変更されなかった疾患と新たに加えられた疾患

小型血管炎の人名を冠した3疾患が病因や病態に基づく疾患名に変更された一方で、日本人の名前を冠したTakayasu arteritis (高安動脈炎)とKawasaki disease (川崎病)の名称は残った。また、人名がつけられた疾患として新たにBehçet's disease (ベーチェット病)とCogan's syndrome (コーガン症候群)が加わった。

3.3.5 新分類基準策定の動向

2003年以降、Wattsらにより分類アルゴリズムが検討され、作成された⁹⁾。その後、2008年からEULARとACRを中心に、国際的に統一された基準が必要であるとの考えの下、「新しい血管炎の概念・定義、分類基準、診断基準の作成」が進んでいる[主任研究者(Watts RA、Luqmani R)および日本からの参画も含めた33人のsteering group members]¹⁰⁾。

新分類基準策定は、目の前の患者が血管炎か否か、続いて血管炎であれば原発性か続発性かと、段階的に鑑別し分類(階層的分類)していこうという意図で行われた。さらに、障害される血管のサイズが特異的である群(大・中・

小血管)、特異性のない群、および分類不能の項目を設け、すべての状態が[classification tree]に個別に分類されるかたちで検討された。ACR、CHCCの基準では取り上げられていなかったANCAの重要性が確認され、初めて定義・分類の中に含まれ、ANCA-associatedの項目も検討された。現在はまだ試案の段階であるが、新たな分類に則った症例の鑑別(分類)の確認研究(Classification Criteria for Primary Systemic Vasculitis; DCVAS)が日本も含め国際的に行われており、最終的には診断基準も策定される予定である^{11,12)}。

3.4 鑑別診断

3.4.1 AAV : GPAとEGPAとの鑑別

MPAは半月体形成性糸球体腎炎と間質性肺炎・肺胞出血の肺腎症候群を呈することが多く、GPAとは上・下気道の肉芽腫性炎症病変の有無により、EGPAとは気管支喘息先行と好酸球増多症・好酸球浸潤により鑑別される¹³⁾。

しかし、MPAは肺・腎以外にもしばしば臓器障害が起こり、類似する病態を示す炎症性疾患や血管疾患は多い⁹⁾。診断には表3.14にあげた疾患を除外することが必要である。

表3.14 CHCC2012で採択された血管炎の名称と定義

名称	定義
Large vessel vasculitis (LVV) : 大型血管炎 Takayasu arteritis (TAK) ; 高安動脈炎 Giant cell arteritis (GCA) ; 巨細胞性動脈炎	他の血管炎よりも大型動脈が侵襲されることのできる血管炎。大型動脈は、大動脈とその主要分枝である。あらゆるサイズの動脈も影響を受け得る。
Medium vessel vasculitis (MVV) ; 中型血管炎 Polyarteritis nodosa (PAN) ; 結節性多発動脈炎 Kawasaki disease (KD) ; 川崎病	主要な内臓動脈とその分枝である中動脈が主に侵襲される血管炎。どのようなサイズの動脈も影響を受け得る。炎症性動脈瘤および狭窄がよく起こる。
Small vessel vasculitis (SVV) ; 小型血管炎	実質内の小動脈、細動脈、毛細血管、および細静脈などの小血管を主に侵襲する血管炎。中動脈および静脈が侵襲される場合もある。
ANCA-associated vasculitis (AAV) ; ANCA関連血管炎 Microscopic polyangiitis (MPA) ; 顕微鏡的多発血管炎 Granulomatosis with polyangiitis (GPA) * ; 多発血管炎性肉芽腫症 (旧名Wegener肉芽腫症) Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) * ; 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (旧名Churg-Strauss症候群)	免疫沈着がまったくないかほとんどみられない壊死性血管炎。主に小血管(すなわち毛細血管、細静脈、細動脈、および小動脈)が侵襲される。ミエロペルオキシダーゼ (MPO) 特異性ANCAまたはプロテイナーゼ3 (PR3) 特異性ANCAと関連している。すべての患者でANCAが認められるわけではない。MPO-ANCA、PR3-ANCA、ANCA-陰性など、ANCA反応性を示す接頭語が追記される。
Immune complex vasculitis SVV ; 免疫複合体性血管炎 Anti-GBM disease ; 抗GBM病 Cryoglobulinemic vasculitis (CV) ; クリオグロブリン血症性血管炎 IgA vasculitis (IgAV) * ; IgA血管炎 (旧名Henoch-Schonlein紫斑病) Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) (Anti-C1q vasculitis) ; 低補体血症性蕁麻疹様血管炎 (抗C1q血管炎)	主に小血管(例えば、毛細血管、細静脈、細動脈、および小動脈)の血管壁に免疫グロブリンや補体成分が中等度から高度に沈着する血管炎。糸球体腎炎が高頻度に見られる。
Variable vessel vasculitis (VVV) ; 多彩な血管を侵す血管炎 Behcet's disease (BD) ; ベーチェット病 Cogan's syndrome (CS) ; コーガン症候群	侵襲される血管に優位性がない血管炎で、様々なサイズの血管(大、中、小)及び様々なタイプの血管(動脈、静脈、毛細血管)に病変を生じる。
Single organ vasculitis (SOV) ; 単一臓器の血管炎 Cutaneous leukocytoclastic angiitis * ; 皮膚白血球破砕性血管炎 Cutaneous arteritis ; 皮膚動脈炎 Primary CNS vasculitis ; 原発性中枢神経系血管炎 Isolated aortitis ; 孤発性大動脈炎 Others ; その他	単一の臓器に生じるあらゆるサイズの動脈及び静脈の炎症で、全身性血管炎が限局的にあらわれたことを示す特徴がない。病変のある臓器及び血管のタイプが名称に含まれる(例えば、皮膚小血管炎、精巣血管炎、CNS血管炎など)。血管炎の分布は、臓器の中で単発性か多発性(びまん性)である。SOVと診断された患者の中には、別の徴候があらわれ、全身性血管炎として再分類される場合がある(例えば、皮膚動脈炎が後にPANとなるなど)。
Vasculitis associated with systemic disease ; 全身疾患に関連した血管炎 Lupus vasculitis ; ループス血管炎 Rheumatoid vasculitis ; リウマトイド血管炎 Sarcoid vasculitis ; サルコイド血管炎 Others ; その他	血管炎が全身疾患に伴ったり、全身疾患に続発する場合がある。名称(診断)には全身疾患を特定する接頭語を付ける。
Vasculitis associated with probable etiology ; 病因が判明している血管炎 Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis ; C型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン性血管炎 Hepatitis B virus-associated vasculitis ; B型肝炎ウイルス関連血管炎 Syphilis-associated aortitis ; 梅毒性大動脈 Drug-associated immune complex vasculitis ; 薬剤関連免疫複合体性血管炎 Drug-associated ANCA-associated vasculitis ; 薬剤関連ANCA関連血管炎 Cancer-associated vasculitis ; 腫瘍関連血管炎 Others ; その他	特定の病因と関連している血管炎。名称(診断)には病因との関連を特定する接頭語を付ける。

* : 英文名称が変更された疾患

(Jennet JC et al. Arthritis Rheum 2013 Jan; 65 (1) : 1-11より一部改変)

3.4.2 AAV以外の小型血管炎

免疫複合体による血管傷害を特徴とする抗GBM抗体病、クリオグロブリン性血管炎、IgA血管炎（Henoch-Schönlein）、低補体血症性蕁麻疹性血管炎（抗C1q抗体血管炎）が含まれる。この免疫複合型血管炎では免疫グロブリンや補体の血管壁沈着を認めることが、ANCA関連血管炎との違いである。抗GBM抗体病は腎糸球体や肺胞中隔の基底膜に反応する自己抗体（抗GBM抗体）を原因とし、急速進行性糸球体腎炎および肺胞出血をきたす。クリオグロブリン性血管炎は主にIgM-リウマトイド因子とIgG

からなる冷却沈降性免疫複合体の沈着による血管炎で、紫斑・網状皮斑、膜性増殖性糸球体腎炎、末梢神経障害が特徴的で、補体活性化による血清補体低下を認める。IgA血管炎はIgA1免疫複合体による小型血管炎で、紫斑・皮下出血、メサングウム増殖性糸球体腎炎、腹痛・消化器出血、関節痛が起こる。低補体血症性蕁麻疹性血管炎は抗C1q抗体の補体活性化による蕁麻疹様紅斑と低補体血症が特徴的で、関節炎、肝障害、糸球体腎炎、慢性閉塞性肺疾患などをともなう。

3.4.3 膠原病関連血管炎

SLEの臓器病変には血管炎や血栓・血管障害を認め、皮疹、ループス腎炎、神経障害など多様な病態に関与する。リウマトイド因子強陽性の病期の進行した関節リウマチでは関節外臓器病変を発現することがあり、小型より大型まで多様な血管炎を呈する。皮膚筋炎では血管炎による皮下結節・皮膚潰瘍、消化管障害などを合併する。全身性強皮症では血管障害は基本病態であり、びまん皮膚硬化型に小葉間動脈の内膜肥厚・狭窄による高血圧性腎クリーゼが発

症する。抗RNAポリメラーゼⅢ抗体陽性やステロイド治療歴のある患者で発症リスクが高い。また、MPO-ANCA陽性の半月体形成性糸球体腎炎を合併し、正常血圧性腎クリーゼに進行することもある。Behçet病の皮膚・粘膜・眼病変の基本病態は閉塞性血管炎であり、中・大型血管炎により血栓性静脈炎や動脈閉塞・動脈瘤が起こる。血管炎を認めた場合、抗核抗体を含めた自己抗体測定を実施し、膠原病の存在を精査する必要がある。

3.4.4 感染症関連血管炎

感染症は、直接的（感染・毒性）あるいは免疫学的機序（抗体依存性・細胞性免疫異常）により血管障害を誘発し、炎症症状とともに皮膚などに臓器障害を起こす。緑色連鎖球菌を原因とする亜急性細菌性心内膜炎では、免疫異常（関節炎、糸球体腎炎など）と、微小血栓による皮膚・粘

膜症状や臓器塞栓が起こる。ウイルス関連の小・中型血管炎をきたすものとして、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、サイトメガロウイルス、パルボウイルスB19がよく知られている。

3.4.5 薬剤関連血管炎

血管収縮、血栓形成、血管内皮細胞障害を起こす可能性のある薬剤は、多彩な血管障害を誘発しうる。一方、抗甲状腺薬（PTU）、D-penicillamine（D-ペニシラミン）、

hydralazine（ヒドララジン）、allopurinol（アロプリノール）などの薬剤ではMPO-ANCAが出現し、一部に血管炎が誘発される¹⁴⁾。また、minomycin（ミノマイシン）、

hydralazine、procainamide（プロカインアミド）などの薬剤は薬剤誘発ループスを誘発し、稀に血管炎を呈する。近年関節リウマチなどに治療適用されている腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor；TNF）阻害薬が、ループス腎炎、

MPO-ANCA関連血管炎、IgA血管炎（Henoch-Schönlein）、PAN型血管炎を誘発することが指摘されている。血管炎をみた場合、使用薬剤の関与に注意を要する。

3.4.6 血管炎類似病態を呈する疾患

A. 塞栓性疾患

アテローム塞栓症では動脈粥状硬化巣からコレステロール結晶が剥離・散布された場合、小動脈が閉塞し、炎症反応と共にblue toe syndrome、腎不全、脳梗塞など多臓器障害が起こる。抗リン脂質抗体症候群は動・静脈の血栓症を繰り返し、習慣性流産と臓器障害を認める。抗カルジオリピン/ β 2-GP1抗体やループスアンチコアグラントが陽性である。溶血性尿毒症症候群は小血管内皮細胞の障害を、血栓性血小板減少性紫斑病は血漿von Willebrand因子切断酵素ADAMTS13の活性低下を原因とし、血小板減少症と溶血貧血に加えて、腎不全や精神障害が出現する。

B. 悪性腫瘍

悪性腫瘍は、免疫学的機序による炎症（腫瘍関連血管炎）、腫瘍自体の塞栓、凝固活性の亢進、パラプロテイン血症など異常蛋白産生、血管壁への直接浸潤など多様な機序により血管障害をきたす。また、心臓粘液腫は主に左房内に発生し、全身性炎症症状とともに、脳、腎、四肢などに全身性の腫瘍塞栓が起こる。悪性リンパ腫の血管内大細胞型B細胞リンパ腫は高齢者に多く、免疫異常と血管親和性リンパ腫細胞による全身臓器の小血管閉塞症状が起こる。リンパ腫様肉芽腫症ではGPA様の多発性結節影を認める。

3.5 ANCA関連血管炎の組織像

3.5.1 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)

糸球体では係蹄の壊死性破壊 (図A) と半月体 (図B、C) が出現し、壊死性半月体形成性糸球体腎炎の像を呈する。免疫沈着物は観察されず、乏免疫pauci-immune型である。糸球体以外では、尿細管間質や消化管粘膜下、皮下

結合組織など全身の中・小型の動静脈に壊死性血管炎を認めることがある (図D、E、F)。また、肺毛細血管炎 (図G) や傍尿細管毛細血管炎 (図H) が認められることもある。

3.5.2 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)

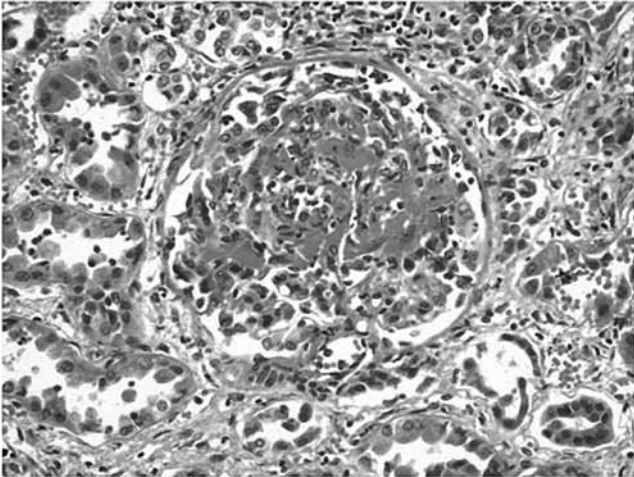
上気道や肺に、壊死性肉芽腫 (図I) や肉芽腫性炎症所見が認められる。肉芽腫内の壊死は地図状の分布を示し、周囲には多核巨細胞の出現を伴う (図J)。好中球の集塊からなる微小膿瘍も認められる (図K)。肺の動静脈には血管壁への炎症細胞浸潤を認める (図L)。肺毛細血管炎が

見られることもある。糸球体には壊死性半月体形成性糸球体腎炎を見る (図M)。免疫沈着物を認めない乏免疫pauci-immune型の糸球体腎炎である。その他、腎をはじめ全身の中・小型の動静脈および毛細血管に壊死性血管炎を認める。

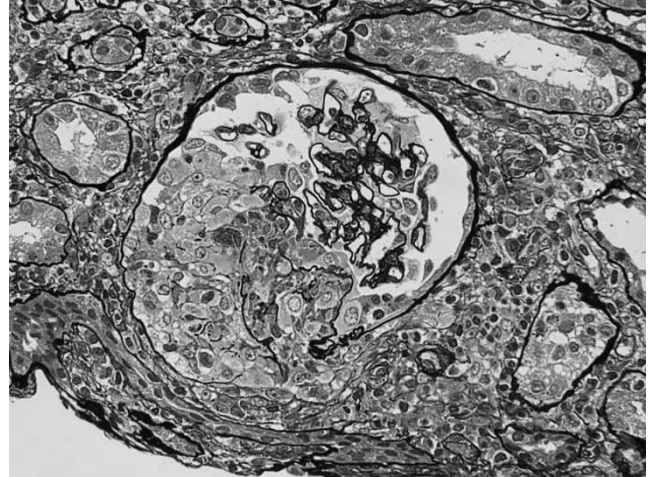
3.5.3 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA)

中・小型の筋型動脈を中心に、細動脈、毛細血管、細静脈レベルの血管に壊死性血管炎が認められる。血管炎は全身臓器に起こりうるが、心臓、肺、肝臓、消化管、腎臓、皮膚などが比較的好発部位である。障害血管壁は壊死を伴い、周囲には好酸球浸潤が認められる (図N)。また、多

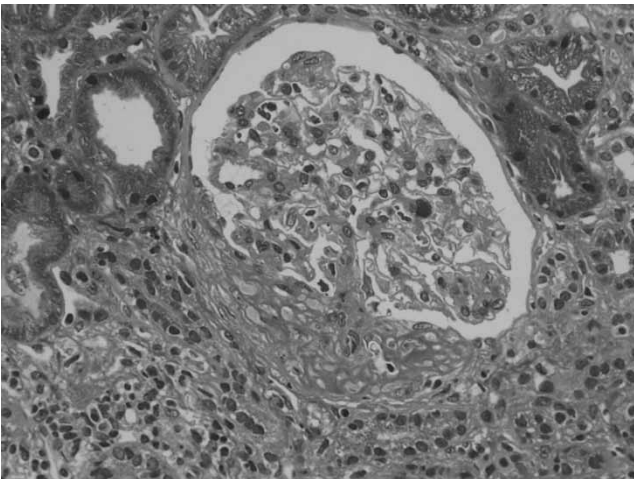
核巨細胞の出現を認める場合もある。出現頻度は必ずしも高くないが、全身の結合組織間質、特に皮膚や心臓に認められる好酸球浸潤を伴う血管外肉芽腫が本症に特徴的な所見である (図O)。



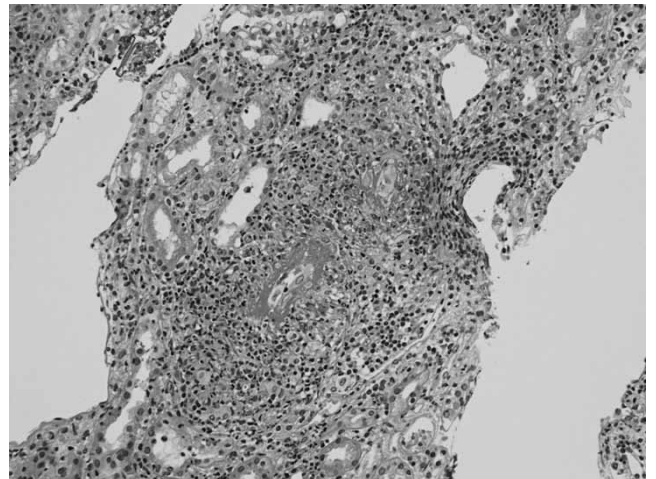
図A MPA；糸球体係蹄壊死



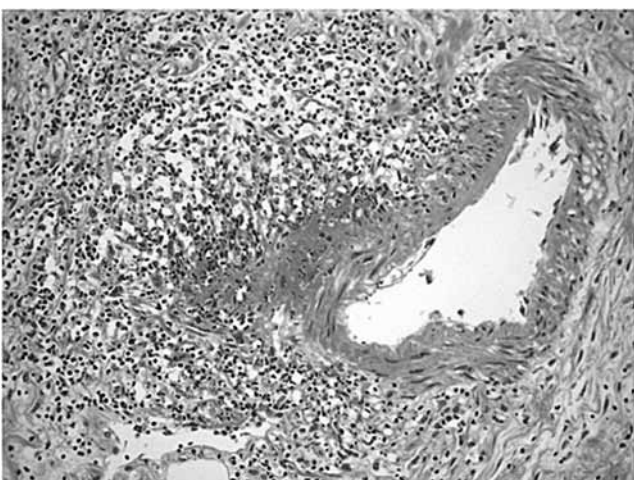
図B MPA；細胞性半月体（PAM染色）



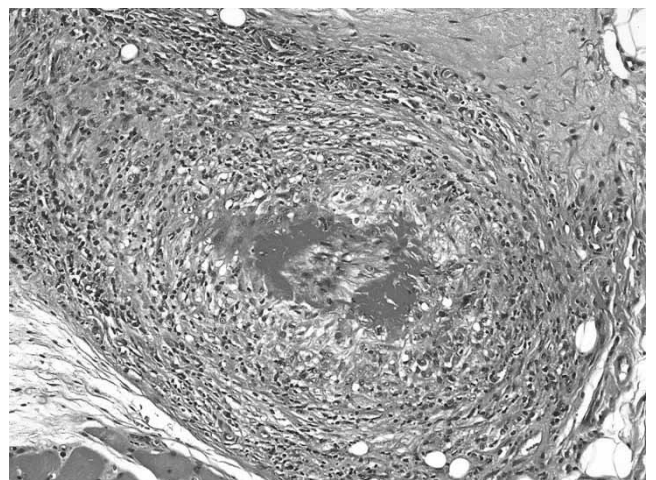
図C MPA；線維性半月体（Masson染色）



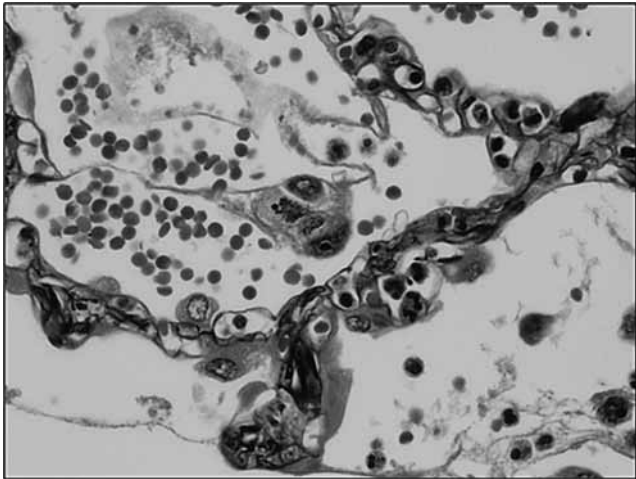
図D MPA；尿管間質細動脈の壊死性血管炎



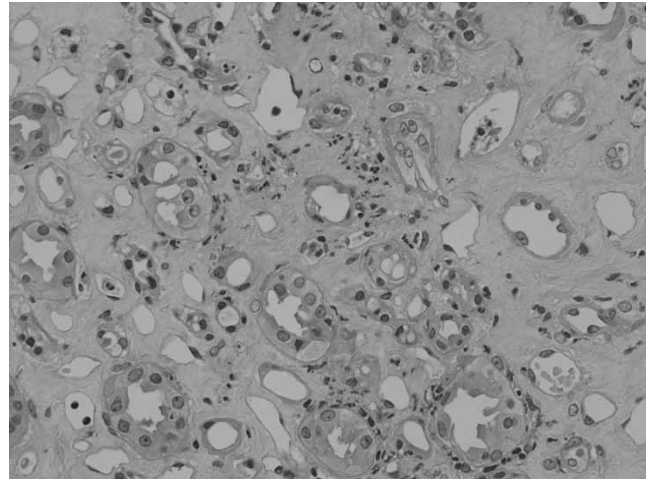
図E MPA；大腸粘膜下細動脈の壊死性血管炎



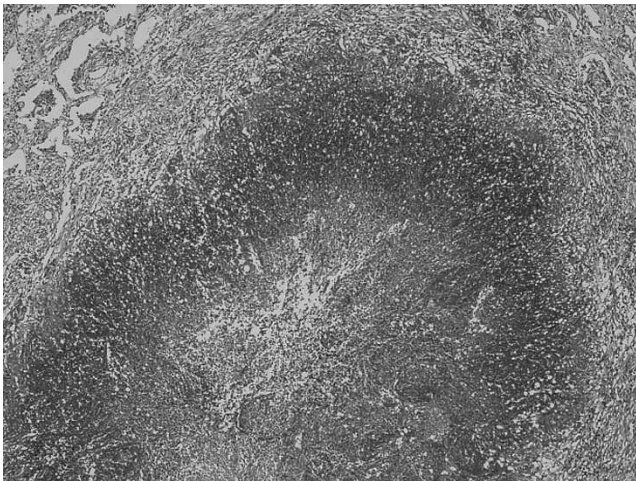
図F MPA；皮下結合組織細動脈の壊死性血管炎



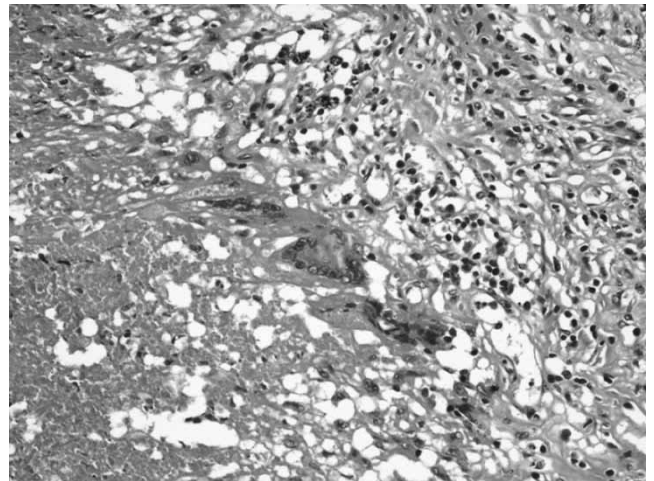
図G MPA；肺出血を伴う肺毛細血管炎（PAM染色）



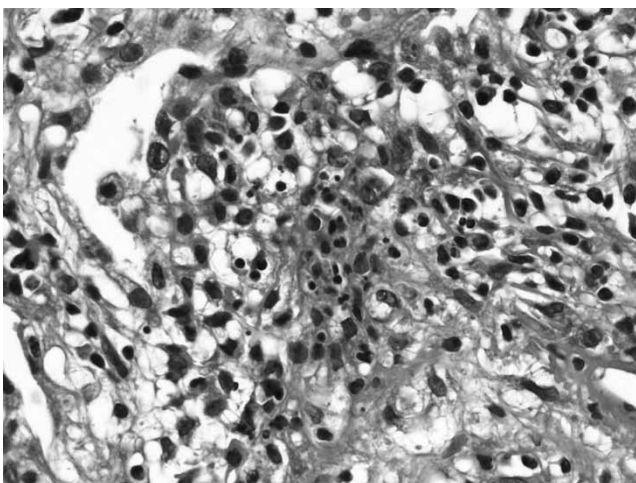
図H MPA；傍尿管毛細血管炎



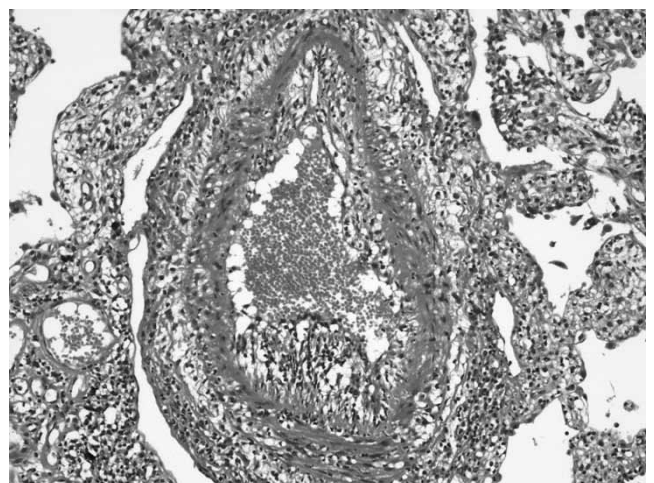
図I GPA；肺壊死性肉芽腫



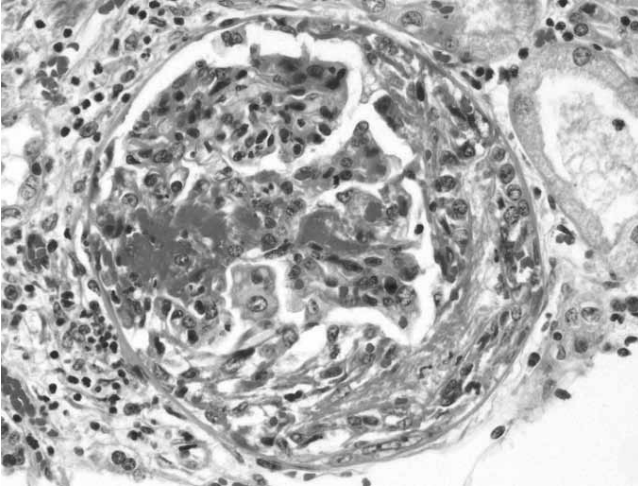
図J GPA；壊死を囲む肉芽腫内の多核巨細胞（図Iの拡大像）



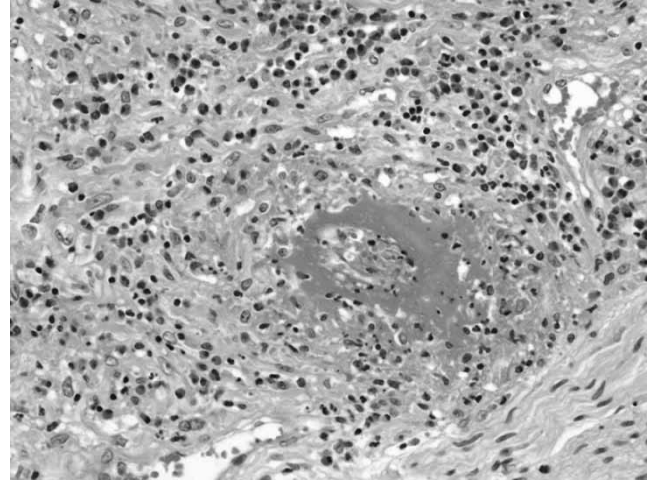
図K GPA；肺微小膿瘍



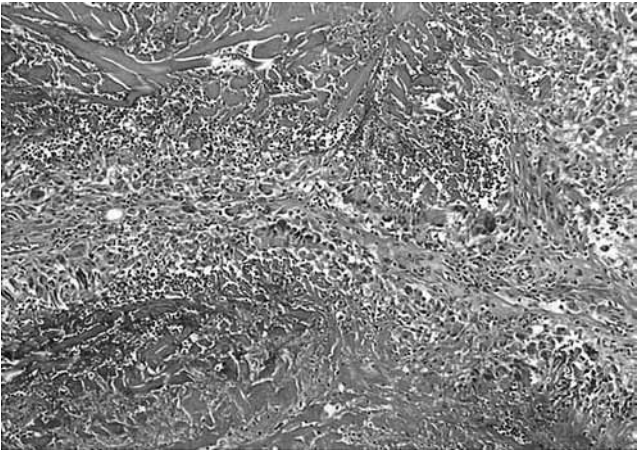
図L GPA；肺静脈の血管炎



図M GPA；壊死性半月体形成性糸球体腎炎



図N EGPA；肝小葉間動脈の好酸球浸潤を伴う壊死性血管炎



図O EGPA；皮下の血管外肉芽腫

(口絵カラー参照)

写真提供

難治性血管炎に関する調査研究班 基礎・病理分科会 図A, E, F, G, I, J, K, L, M, N

小川弥生 (NPO法人北海道腎病理センター) 図B, C, D, H
川上民裕 (聖マリアンナ医科大学皮膚科) 図O

3.6 腎病変の評価

3.6.1 総論

ANCA関連血管炎において、全症例中70~80%と最も頻度の高い臓器病変が腎病変であり、腎病変を持つほぼ全例で尿潜血を、約60%で急速進行性糸球体腎炎（RPGN）を認めている。このRPGNの有無、その活動度および進行度がANCA関連血管炎における予後、特に腎予後に極めて強く関連している。腎病変の臨床的指標としては、腎機能、特に血清クレアチニン値が汎用され、病型・活動性・重症度などの分類の際の主要項目に含まれている。RPGNを呈するANCA関連血管炎において、年齢、治療開始時腎機能（血清クレアチニン値）、治療開始時血清CRP値10mg/dL以上、肺病変の有無が生命予後の、治療開始時腎機能（血清クレアチニン値）、治療開始時血清CRP値が末期腎不全への予後不良因子であることに加え、抗糸球体基底膜抗体（glomerular basement membrane: GBM）抗体陽性例では腎予後が不良でありことが明らかとなっている。一方、近年、尿検査異常、特にチャンス尿異常による早期発見例も増加しており、血清クレアチニン値のみならず、尿検査所見や血清クレアチニン値上昇速度、さらには新たなバイオマーカーなども考慮した評価法の考案が期待される。

ANCA関連血管炎の診断には組織診断が有用であり、腎病変の評価には腎生検等による腎組織診断が極めて有用

である。ANCA関連血管炎における腎病変は、組織学的には多数の糸球体に細胞性から線維細胞性の半月体の形成を認める半月体形成性壊死性糸球体腎炎（necrotizing crescentic glomerulonephritis）が典型像である。海外においては、EUVASにより半月体形成率と硬化性糸球体率から4群に区分した腎病型分類、および、糸球体病変を定量化した腎生検評価法が提唱されている。我が国においては、「急速進行性腎炎症候群の診療指針（初版）」で作成されたgrading & staging分類は非常に詳細な反面、観察者間の一致性に乏しいことが判明した。また、半月体形成率・半月体病期・腎間質病変の程度をそれぞれスコア化した腎病理病期分類は1999年以降の症例の場合、早期発見・治療法の進歩により、腎予後の予測は困難となった。そのため、治療前評価を主目的としたMPO-ANCA型の腎病変評価分類が新たに作成されている。この評価分類を用いた多変量解析を実施するに十分な症例での検証は今後の課題である。

一方、病理組織学的病期分類単独での評価に加え、臨床学的重症度を補う形式であれば的確なスコア化に反映される可能性があり、病理組織学的病期分類と臨床学的重症度を組み合わせた評価法の考案が今後の重症度分類の評価法として考慮される。

3.6.2 重症度分類

ANCA関連血管炎における病型分類では、RPGNを呈さない腎病変のみの場合を軽症例、RPGN型を重症例、RPGNで血清クレアチニン値5mg/dL以上の場合を最重症例としている。さらに、抗GBM抗体抗体合併では腎予後が不良であり、最重症例に分類している【推奨B】。

ANCA関連血管炎における活動性を評価する臨床的な指標としてバーミンガム血管炎活動性スコア（Birmingham Vasculitis Activity Score: BVAS）が汎用さ

れており、その中で腎病変は、高血圧（拡張期血圧95mmHg以上）・蛋白尿（1+もしくは0.2g/日以上）・血尿（1+もしくは沈渣赤血球10個/HPF以上）の有無、血清クレアチニン値および血清クレアチニン値の変化（30%以上の上昇）もしくはクレアチニンクリアランスの変化（25%以上の低下）でスコア化されている【推奨B】。

RPGNを呈するANCA関連血管炎における生命および腎予後に関与する因子として、年齢、腎機能（血清クレアチ

ニン値)、炎症所見の程度(血清CRP値)、肺病変の有無が重要であることが明らかとなっており、「急速進行性腎炎症候群の診療指針 第二版」ではそれに基づいて臨床所見をスコア化した臨床重症度分類が作成されている(表3.15)。本重症度分類による最近の症例を使用しての検討でも、予後予想は可能であり、引き続き生命予後予測や治

療法選択の有力な分類法であることが明らかである【推奨B】。

また、2010年にEUVASより報告された病理組織分類での検証が世界的に進められている。詳細は次項を参照していただきたい。

表3.15 臨床所見のスコア化による重症度分類

スコア	血清クレアチニン値 (mg/dl) *	年齢 (歳)	肺病変の有無	血清CRP値 (mg/dl) *
0	$[\] < 3$	< 60	無	< 2.6
1	$3 \leq [\] < 6$	60-69		2.6-10
2	$6 \leq [\]$	≥ 70	有	> 10
3	透析療法			

* 初期治療時の測定値

臨床所見学的重症度	総スコア
Grade I	0~2
Grade II	3~5
Grade III	6~7
Grade IV	8~9

3.6.3 組織所見による評価：日本における評価法と世界の現状

1. 導入

腎生検は、腎炎の診断のみならず、その治療方針、予後の予測、治療効果について重要な情報を提供し、腎疾患治療の標準化に寄与する使命をもっている。ANCA関連腎炎においても、血尿、蛋白尿、腎機能の程度などの臨床情報だけでは、血管炎の場所やその活動性ならびに慢性病変の予測が難しい。そのような状況で、活動性病変は治療の対象となり、慢性病変は腎機能予後を予測する根拠となるため、組織所見による評価は治療法の選択に重要な情報をもたらす。この評価の標準化は、病理診断にいたる過程に客観性と再現性を持たせるために必要な作業である。標準化された病情報からは、種々の病変の臨床情報との相関に関するエビデンスを出すことを可能とし、それらの成果から証拠に基づいた組織分類を作りだすことができる。そして、この組織分類は、多施設共同研究を通じて腎疾患の適正治療の標準化に重要な役割を果たすことができる。

ANCA関連腎炎の腎機能予後を予測する我が国の最初の重症度分類には、腎生検による病理組織学的所見が組み入れられていた。急速進行性腎炎症候群診療指針(2002

年)において、半月体形成率、半月体病期、尿管・間質病変の程度をそれぞれスコア化し、そのスコアの総和から病理組織学的病期(Stage1-Stage3)を作製し、1年、2年、3年の腎生存率が評価されている¹⁵⁾。この分類は腎機能予後を予測する有効な病期分類であった。しかし、作成当時は腎病変の系統的評価法が統一されておらず、さらに大規模臨床試験のエビデンスを作成するための臨床病理データベースの蓄積法の基準ができていなかった。

その視点から我が国においてもANCA関連腎炎に関する腎病理診断の標準化を行う必要があった。これまでにEuropean Vasculitis Study Group (EUVAS) 分類¹⁶⁾と重松分類¹⁷⁾が発表されていた。しかし、重松分類では、糸球体病変の定量化が病変糸球体の分布頻度で評価されておらず、また、血管病変の評価がなかった。その欠点をEUVAS分類で補い、さらに血管病変と間質尿管病変に若干の改良を加えて、病変の定量的把握のためのスコアシートが2010年に厚生労働省難治性疾患克服研究事業の3つの研究班合同から提唱された¹⁸⁾。これにより、ANCA関連腎炎に関する必須病変の選択とその定量的評価法が確立

した。しかし、定量的評価法を利用して日本人をコホートとしたエビデンスに基づく組織分類は日本ではまだ作成されていない。一方、2010年にANCA関連腎炎の国際組織分類が提唱され、この分類は現在腎疾患の適正治療に関する国際的な標準化に重要な役割を果たしている¹⁹⁾。さらに、その分類の有効性をしめす追試研究が国内外で発表されている(後述)¹⁹⁾。今後、我が国においても、日本人をコホートとした臨床病理データベースが作成され、ANCA関連腎炎の治療方針の適正度を判断するために、エビデンスに基づく組織分類が提唱されるものと思われる。本稿では、ANCA関連血管炎の診療ガイドラインに寄与する国内、国外の新しい組織分類を概説する。

II. Chapel Hill分類におけるANCA関連腎炎の位置づけ

ANCAの発見を契機に、血管炎の系統的整理が可能となり、1994年International Consensus ConferenceにおいてChapel Hill Nomenclature System(いわゆるChapel Hill分類)が発表され²⁰⁾、2012年には改訂版が発表された²¹⁾。この分類では、全身性血管病変を血管のサイズにより、大血管炎(large vessel vasculitis)、中血管炎(medium-sized vessel vasculitis)、そして、小血管炎(small vessel vasculitis)に分類している。その中で、ANCA関連腎炎に関連のある血管炎は小血管に位置する^{6, 7)}。小血管炎は、弓状動脈、小葉間動脈、輸入、輸出細動脈、糸球体毛細管係蹄、尿細管周囲毛細血管、そして、静脈にわたる血管炎として現れる。また、腎に限局せず、肺、気道・鼻腔、消化管、皮膚、神経、筋肉などの全身諸臓器の小動脈や毛細血管への広がりをもつ。

小血管炎の疾患群は、ANCA関連血管炎群、免疫複合体型腎炎群(抗糸球体基底膜抗体病、クリオグロブリン血症性血管炎、IgA血管炎(ヘノッホーシェンライン)、低補体性蕁麻疹性血管炎、そして、種々のサイズの血管を冒す血管炎(variable vessel vasculitis)、単一臓器血管炎、全身疾患関連血管炎、そして、ヒドララジン、G型肝炎ウイルス、C型肝炎関連クリオグロブリン、梅毒、血清病関連免疫複合体、癌などの病因が疑われる血管炎に分類される⁷⁾。ANCA関連血管炎(腎炎)疾患群は、免疫複合体沈着が少量かあるいは沈着のない(pauci-immune型)小血管炎である²²⁾。そして、その中に、granulomatosis with polyangiitis(Wegener's); GPA(Wegener肉芽腫症)、顕微

鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis; MPA)、そして、eosinophilic granulomatosis with polyangiitis(EGPA)あるいはallergic granulomatous angiitis; AGA)(Churg-Strauss症候群)が含まれる。

III. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業3班共同の血管炎病理評価スコア・シート(表3.16)

ANCA関連血管炎の我が国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班(班長 尾崎承一)、難治性血管炎に関する調査研究班(班長 横野博史)、進行性腎障害に関する調査研究班(班長 松尾清一)の3班にコンセンサスの得られた腎病変のデータベースのスコア・シートが確立した¹⁸⁾。その論文では糸球体における管内細胞増多、毛細血管壊死、半月体(細胞性、線維細胞性、線維性)、ボウマン嚢基底膜破壊、癒着、全節性・分節性糸球体硬化、尿細管間質における炎症細胞浸潤、尿細管基底膜破壊、間質線維化・尿細管萎縮、そして、血管におけるフィブリノイド壊死、肉芽腫性動脈炎、動脈内膜炎、動脈硬化症の各病変の定義とその評価法、そして、臨床的意義を概説している(表3.16)¹⁸⁾。将来、我が国のコホートを用いた大規模多施設共同研究において、糸球体、尿細管・間質、血管病変の定量的評価と腎機能予測との関連、罹患する血管の大きさの臨床的意義、肉芽腫存在の臨床的意義、MPO-ANCA関連腎炎とPR3-ANCA関連腎炎の組織学的異同、各病変の免疫抑制療法による反応性などの問題提起に対して臨床病理学的エビデンスが求められている。

IV. ANCA関連腎炎国際分類の実際

ANCA関連腎炎の病理学的評価に関する必須病変の選択とその定量的評価が確立したあと、次に求められるのはエビデンスに基づく組織分類である。その手法として、必須病変の腎機能予後への影響において統計学的に独立した因子として選択された病変のみを組み合わせることで作製する組織分類がある一方、実践性、再現性を考慮して、予め組織分類を作成し、その分類の後方視的、前方視的研究によって、その有効性が証明される手法を介した組織分類の2つに分かれる。今回の国際分類は後者の分類であった。

1. ANCA関連腎炎の対象となる症例

ANCA関連腎炎の診断には免疫染色にてpauci-immuneパターンを前提としている²²⁾。IgAの少量の沈着や

seronegativeなANCA関連腎炎は含まれる。10個以上の糸球体を持つ腎生検材料を対象として、HE染色、PAS染色、Masson染色、PAM染色にて診断される。Masson染色は、細胞性半月体と線維性半月体を区別するのに適している。抗糸球体基底膜腎炎と抗ANCA腎炎の合併症例は除かれる。また、糖尿病性糸球体硬化症、ループス腎炎、膜性腎症などの合併症例は除かれる。

2. 分類に用いられる病変の定義 (表3.16、表3.17)

この国際分類は、硬化亜型 (sclerotic class)、巣状亜型 (focal class)、半月体亜型 (crescentic class)、混合亜型 (mixed class) に分類される。

- a. 硬化亜型は、全糸球体の50%以上の糸球体に全節性硬化を認める症例を指す。全節性硬化糸球体とは、80%以上の糸球体毛細血管係蹄が硬化により消失する病変を指す。硬化 (sclerosis) とは、細胞外基質の増加により毛細血管腔が閉塞した病変を指し、硝子化を伴っていてもいなくてもよい。ANCAに由来する硬化、そして、動脈硬化に起因する虚血性の糸球体硬化を含む。
- b. 巣状亜型は、50%以上の正常糸球体を含む症例を指す。正常糸球体とは、毛細血管炎、癒着、分節性硬化、全節性硬化を伴わない糸球体をいう。また、全ての毛細血管係蹄に好中球、リンパ球、単核球などの炎症細胞が5個未満であり、2つ以上の毛細血管係蹄に管内細胞増多病変がない。しかし、虚血性の虚脱やボウマン囊基底膜の断裂、そして、糸球体毛細血管係蹄の皺 (wrinkling) があってもよい。また、虚血によりボウマン囊上皮が腫大することもあるが一層ならばよい。
- c. 半月体亜型は、全糸球体の50%以上に細胞性半月体を認める症例を指す。

細胞性半月体とは、半月体が純粋な細胞成分だけのこともあるが、線維成分がはいっていてもよい。その線維成分が90%未満、すなわち細胞成分が10%以上あれば細胞性半月体と見なす。線維成分が90%以上ならば線維性半月体という。その半月体の大きさは、分節性 (ボウマン腔全周の50%未満) であっても、全周性 (ボウマン囊周囲の50%以上) であってもよい。また、半月体にフィブリンを含んでいてもよい。ボウマン囊基底膜周囲には肉芽腫性病変を伴っていてもいなくてもよい。ボウマン囊基底膜が断裂していてもよい。毛細血管係蹄のフィブリノイド壊死は分類の基準には入らない。

- d. 混合亜型は、上記の分類に入らない症例を指す。その亜型には上記の糸球体病変のどれも50%を超えない。

3. 国際組織分類のチャート

最初に、全体の糸球体のうち、50%以上の全節性硬化糸球体があれば、硬化亜型に分類する。次に、50%以上の正常糸球体があれば巣状亜型に分類する。そのどちらでもなく、細胞性半月体が50%以上あれば半月体亜型に分類する。最後に、上記のどの分類にも属さない場合には混合亜型に分類する (図3.2)。

4. 国際分類成立の背景とその有効性の検証

これまでの研究から、ANCA関連血管炎における腎病変に関して、正常糸球体の残存率が良好な腎機能の保持と相関する一方、全節性硬化糸球体の頻度は腎機能予後の悪化と相関する。さらに、活動性半月体の頻度は、base lineとは関係なしに腎機能の回復に関連するが、線維性半月体の頻度は腎機能の回復に関連しない²³⁻²⁵⁾。これらのエビデンスを踏まえてこの組織分類が完成した¹⁹⁾。この組織分類は、診断の再現性を高めるため、フローチャート方式を採用している。ヨーロッパ8カ国32施設から収集された100症例について、この組織分類を検証したところ、1年後において腎生存率は、巣状亜型93%、半月体亜型84%、混合亜型69%、硬化亜型50%で、5年予後において、巣状亜型93%、半月体亜型76%、混合亜型61%、硬化亜型50%であった。さらに、1年ならびに5年予後を規定する因子を多変量解析した結果、エントリー時のeGFRと組織分類が独立した因子として選ばれている。以上から、この組織分類の有効性が証明されている¹⁹⁾。

この分類に対する我が国の追試研究では、武曾らは、日本の3施設から収集されたMPO-ANCA陽性MPAの87症例につき解析し、巣状亜型と混合亜型に末期腎不全への進展はなく、半月体亜型も60ヶ月にわたり80%以上が末期腎不全を免れている一方、硬化亜型は6ヶ月以内に60%以上が末期腎不全に進展していると報告している。これにより、我が国のMPO-ANCA陽性MPAのコホートでは、国際分類による糸球体評価だけでは腎機能予後は予測できず、尿細管間質病変や血管病変の評価の必要性が示唆された²⁶⁾。岩切らは、多施設から122症例を抽出して解析した結果、国際分類は1年後のGFRならびにその後の末期腎不全の頻度に相関していた²⁷⁾。中国やオランダからも追試研究があり、巣状亜型が予後がもっともよく、硬化亜型の

第3章 診断と分類基準

予後がもっとも悪い結果は我が国と同様であるが、半月体亜型と混合亜型については一定した結果が得られていない^{28, 29)}。その理由として、ANCA関連腎炎におけるGPAとMPAの頻度、MPO-ANCAとPR3-ANCAの頻度、治療法などが国や施設によって異なることによることが推測される³⁰⁾。

5. 国際分類の補足事項（尿細管・間質病変ならびに血管病変について）

この国際組織分類は糸球体の評価にとどまり、尿細管間質ならびに血管病変は評価されない。しかし、間質に形質細胞や好酸球などの炎症細胞浸潤が顕著な症例、肉芽腫が目立つ症例、系統的な動脈硬化が目立つ症例などは、臨床事項に因果関係がある可能性があり、また、薬剤過敏性疾患、感染症、心血管疾患と鑑別しなければならない症例であるため、付記することが求められている。この国際分類を補足するため、EUVASからの30症例について、これまでの糸球体スコアに尿細管の評価を加えて腎機能低下との

関連を解析したところ、CD3陽性T細胞関連の尿細管炎と尿細管萎縮が12ヶ月後のeGFRと、そして、尿細管萎縮が24ヶ月後のeGFRとそれぞれ関連したと報告されている³¹⁾。

V. 終わりに

腎生検による組織所見の日本における評価法と国際的に主流となった組織分類を紹介した。病理組織を含めたANCA関連腎炎に関する臨床研究はこの国際分類を避けて通れない。しかし、国際分類のコホートでは邦人に比してPR3-ANCA陽性症例やGPA症例が有意に多いことが予想され、治療法も異なっている。また、ANCA関連腎炎の慢性期にどの程度腎生検されているかの理由でコホートの偏りも考慮されなければならない。したがって、この国際分類が日本人のコホートにあったものかどうかを検証する研究が今後も引き続いてなされなければならない。さらに、血管病変や尿細管間質病変を考慮した分類への改訂も必要かもしれない。

表3.16 厚生労働省難治性疾患克服研究事業3班合同の血管炎病理評価スコア・シート

Case No.	date																														pathologist												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30													
■normal																																											
■global sclerosis																																											
glom acute	■mesangial cell proliferation																																										
	■endocapillary hypercellularity																																										
	■Cellular crescent <50%																																										
	■Cellular crescent 50%<=																																										
	■Fibrocellular Crescent <50%																																										
	■Fibrocellular crescent 50%<=																																										
■tuft necrosis																																											
glom chronic	■segmental sclerosis																																										
	■mes. matrix increase																																										
	■collapse																																										
	■fibrous crescent <50%																																										
	■Fibrous crescent 50%<=																																										
	■adhesion																																										
Bowman's capsule dest																																											
total number ()																																											
interstitium											vascular											Tubulus																					
cortex:medulla= (:)											interstitial fibrosis %											sclerosis hyalinosis necrosis vasculitis											tubular atrophy %										
											inflammation %											arciformis											tubulitis 0, 1, 2, 3										
											plasma cells -, +, ++											interlobular											TBM destruction 0, 1, 2, 3										
											lymphocytes -, +, ++											arteriole																					
											eosinophils -, +, ++											venule																					
											neutrophils -, +, ++											ptcl																					
											granuloma -, +, ++											plasma cells -, +, ++											-, none; +, mild, ++, severe										
																						lymphocytes -, +, ++											0; none 1;<25% 2;25-49% 3;50%<=										
																						eosinophils -, +, ++																					
																						neutrophils -, +, ++																					
																						granuloma -, +, ++																					

表3.17 国際分類に用いられた病変の定義

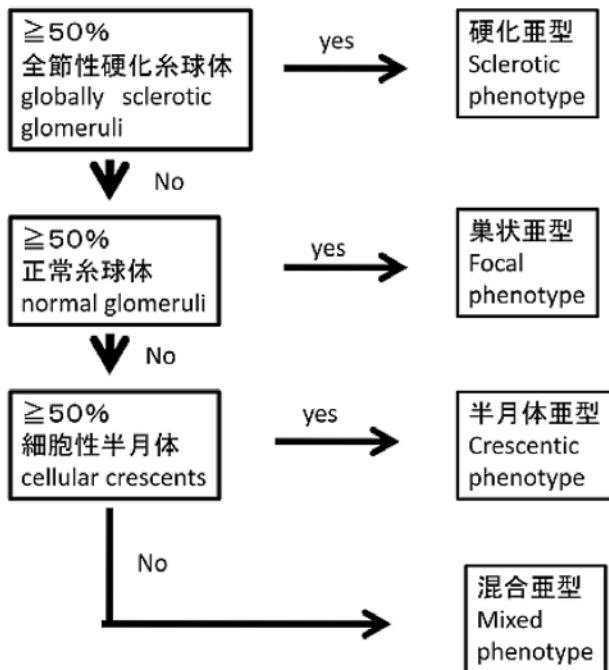
全糸球体数	多切片において最も多い糸球体数、切片の端に位置する不完全な糸球体は除く
正常糸球体	血管炎や全節性硬化を除いた糸球体。虚血性変化や4個未満の好中球、リンパ球、単核球などの炎症細胞浸潤があってもよい。
	除外病変
	癒着
	分節性硬化
	広範な虚血性病変（ボウマン嚢基底膜の断裂、糸球体基底膜の皺）
	血管炎とは異なる病変（アミロイド沈着、糸球体基底膜の二重化）
半月体	
細胞性	純細胞性または細胞成分を含む
線維性	線維性（硬化性）病変（ボウマン嚢腔を線維芽細胞が埋める）
全節性糸球体硬化	全節性硬化糸球体80%以上

表3.18 国際分類の定義

亜型	包括基準*
巣状(Focal)	≥50% 正常糸球体
半月体性(Crescentic)	≥50% 細胞性半月体
混合性(Mixed)	<50% 正常, <50% 半月体性, <50 硬化性 糸球体
硬化性(Sclerotic)	≥50% 全節性糸球体

*免疫染色にてPauci-immune 型パターンを呈し、光顕上一個以上の糸球体に壊死性または半月体性糸球体腎炎を伴う場合は包括基準となる。

図3.2 国際組織分類のチャート



3.7 肺病変の評価

3.7.1 病型

AAVに合併する肺病変は、基礎疾患により異なる。MPAでは肺胞毛細管炎による肺胞出血がよく知られているが、間質性肺炎の合併がわが国では高頻度に見られ^{32,33)}、この点で欧米と異なる³⁴⁾。これに対して、EGPAでは気管支喘息と肺好酸球増多症候群、GPAでは壊死性肉芽腫性気管支肺病変（画像では結節、浸潤、空洞）および肺胞出血を呈する。4年間にわたりAAVの新規発症例を調査したわが国初の前向き研究³⁵⁾において、56例のMPO-ANCA関連腎炎患者の中に間質性肺炎が16例（29%）、肺胞出血が6例（11%）合併していた³⁶⁾。これに対してフランスにおける後ろ向き研究では、MPA85例中で肺胞出血が10例（12%）、肺臓炎が9例（11%）であった³⁷⁾。

1) 間質性肺炎

厚生労働省研究班によるJMAAVにおいて、MPO-AAV48例のうち、間質性肺炎は22例（46%）に認められた。このうち1例は治療の経過中に肺胞出血を併発した。また、肺病変以外の臓器障害を伴わない肺限局型が4例（8%）にみられた。治療開始前のCT画像が得られた21例の画像所見は、通常型間質性肺炎（usual interstitial pneumonia；UIP）パターン10例（48%）、気腔内充填像/結節影ならびに淡いすりガラス陰影が各5例（24%）、線状陰影のみが3例（14%）にみられた。興味深いことに、10例（48%）に肺気腫の合併がみられ、最近提唱されたcombined pulmonary fibrosis and emphysema（CPFE）症候群³⁸⁾に近似していた。後ろ向き研究において、間質性肺炎は血管炎発症から数年先行して認められる例が多く、経過中に血管炎を発症してくる^{34,39)}。一方、わが国での疫学調査では、特発性間質性肺炎の約9%にMPO-ANCA陽性例がみられる⁴⁰⁾。また、治療反応性に関しJMAAVの成績では、シクロホスファミド間歇静注療法（intravenous cyclophosphamide；IVCY）を受けた症例に改善例が多くみられ、特発性肺線維症との大きな相違と考

えられた。したがって、特発性間質性肺炎が疑われる患者では、MPO-ANCAまたはp-ANCAの測定を行い、間質性肺炎の増悪徴候を認めた場合、あるいは持続性の尿潜血を認めた場合、肺以外の血管炎病変の検索を行うとともに、早期の治療介入を検討することが推奨される。今後の課題として、腎限局型AAVと対比的に、肺限局型として一つの亜分類に加えた疫学調査、ならびにMPO-AAVの広い疾患スペクトラムを考慮した新しい疾患分類基準の作成が必要と考えられる。

2) びまん性肺胞出血

腎不全とともに、AAVの生命予後に影響する重大な合併症である。その頻度は、RPGN症例では17%³⁹⁾、わが国の前向き調査では11%にみられた³⁶⁾。血痰・咯血、新たな肺浸潤陰影、貧血を三徴とされるが、血痰や咯血を認めない例が少なくない。間質性肺炎と異なり、血管炎の発症（多くは腎病変）と同時に、あるいは遅れて発症することが多い。まれに他臓器の血管炎症状に先行する例があるので、Goodpasture症候群、特発性ヘモジデロシスなどとの鑑別のため、肺生検を必要とする場合がある。

3) 肺高血圧症

最近、AAVに合併した肺動脈性肺高血圧症4例が報告され、うち1例は血管炎の治療のみで肺動脈性肺高血圧症が改善した⁴¹⁾。わが国の前向き臨床試験JMAAVにおいて、CPFE症候群に合致する症例が多いことが明らかとなった。最近、フランスでの検討で、CPFE症候群には高率に肺動脈性肺高血圧症の合併がみられ、重大な予後因子であることが報告された^{38,42,43)}。一方、AAVには深部静脈血栓塞栓症が高頻度に見られ、血管炎の活動期に特に多いことが明らかとなった⁴⁴⁾。肺動脈血栓塞栓症による肺高血圧症を合併するリスクが高い。今後、わが国におけるMPO-AAVにおいても肺動脈性肺高血圧症の合併に注目した臨床研究が必要である。

3.7.2 重症度

血管炎症候群において肺病変の病型は前項で挙げられたように多岐にわたり知られている。しかしながら肺病変における重症度はいままで定義されていない。また、生存率との相関を示したRCTもない。本ガイドラインでは下記に各病型における重症度分類を暫定的な案として示した。

1) 間質性肺炎 (Interstitial Pneumonia : IP)

日本呼吸器学会の特発性間質性肺炎の重症度分類 (表3.19)⁴⁵⁾ に準じてUIPパターンを呈することの多いMPAが主となる間質性肺炎の重症度を定める。

重症度Ⅱ度以上で6分間歩行時最低SpO₂が90%未満となる場合は、重症度を1段階高くする。ただし、安静時動脈血ガスが59Torr以下の時には、6分間歩行時SpO₂は測定する必要はない。

表3.19

間質性肺炎重症度分類

安静時動脈血ガス (PaO ₂ : room air)	6分間歩行時最低SpO ₂
I 80 Torr以上	
II 79~70 Torr	90%未満の場合はⅢにする
III 69~60 Torr	90%未満の場合はⅣにする
IV 59 Torr以下	測定不要

(文献45より)

2) びまん性肺胞出血 (Diffuse Alveolar Hemorrhage : DAH)

MPAの25-55%、GPA (WG) の5%においてDAHの合併が認められる⁴⁶⁾。肺病変合併例の中でICUへの入室が

必要となる最多の病態がDAHであるという報告⁴⁷⁾もある。DAHの存在を認めれば重症度はsevereとなり、間質性肺炎合併例も少なからず存在する事実より重症度分類は必要ないと考えられる。

3) 肺高血圧症 (Pulmonary Hypertension)

肺高血圧症の臨床症状に基づく重症度分類として、WHO肺高血圧症機能分類 (表3.20)⁴⁸⁾ とNYHA心機能分類の両者が用いられている。それぞれの分類で各重症度レベルの内容はほぼ同一であることより、本ガイドラインではWHO機能分類を用いることとした。

4) 気管支喘息 (Bronchial Asthma)

気管支喘息はEGPA (CSS) において診断基準に含まれる病態である。日本アレルギー学会の気管支喘息重症度分類 (表3.21)⁴⁹⁾ に準じて重症度を定めるが、必ずしもEGPA (CSS) の活動性との相関は明らかでない。重症度は喘息症状の強度、頻度、および日常のPeak Expiratory Flow (PEF) 値、1秒量とその日内変動、日常の喘息症状をコントロールするのに要した薬剤の種類と量により判断され、軽症間欠型、軽症持続型、中等症持続型、重症持続型に分類される。各重症度を症状の頻度で簡略化すると、症状が毎週ではないのが軽症間欠型、毎週だが毎日ではないのが軽症持続型、毎日ではあるが日常生活に支障を来さないのが中等症持続型、毎日で日常生活に支障を来しているのが重症持続型となる。

表3.20 肺高血圧症機能分類

WHO肺高血圧症機能分類

I度: 身体活動に制限のない肺高血圧症患者 通常の身体活動では過度の呼吸困難や疲労、胸痛や失神などの症状を生じない。
II度: 身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者 安静時には自覚症状がないが、通常の身体活動で過度の呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
III度: 身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者 安静時に自覚症状がないが、通常以下の軽度の身体活動で過度の呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
IV度: どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者 これらの患者は右心不全の症状を表している。安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる。 どんな身体活動でも自覚症状の増悪がみられる。

(文献48より)

表3.21 喘息の重症度分類

	重症度	軽症間欠型	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型
喘息症状の特徴	頻度	週1回未満	週1回以上だが毎日ではない	毎日	毎日
	強度	症状は軽度で短い	月1回以上日常生活や睡眠が妨げられる	週1回以上日常生活や睡眠が妨げられる 短時間作用型吸入 β 2刺激薬頓用がほとんど毎日必要	日常生活に制限 治療下でもしばしば増悪
	夜間症状	月に2回未満	月に2回以上	週1回以上	しばしば
PEF FEV1	% FEV1, % PEF 変動	80%以上 20%未満	80%以上 20—30%	60%以上80%未満 30%を超える	60%未満 30%を超える

(文献49より)

血管炎における肺病変の重症度分類は存在していないのが現状である。

今後症例を積み重ね、血管炎自体ならびに生存率との相関を重視した重症度分類を作成する必要があると考える。

3.7.3 評価法

肺病変の評価は、まず第一に他の病因の鑑別、第2に病変の進行度および治療効果の判定を目的に行う。

1) 画像診断

特発性肺線維症 (IPF) と同様に、ANCA関連血管炎の肺病変も、臨床、病理、画像を統合して診断に導くことが期待されるが、実際には病理が容易に得られない症例も多く、HRCTを含めた画像所見は重要な評価法である^(45, 50)。

(1) 顕微鏡的多発血管炎

(microscopic poly angiitis : MPA)

間質性肺炎の所見としては蜂窩肺、肺の含気量低下(60%以上)⁽³¹⁾が認められ、蜂窩肺の分布は下肺に多く、両側性、非対称性と言われている⁽⁵¹⁾。

CTでは、すりガラス陰影が90%以上の症例で、肺実質陰影 (consolidation) は78%の症例で認められ、胸膜直下や気管支血管束に沿って内層に分布しやすい。すりガラス陰影 (図3.3) は、肺胞出血、肺胞壁の慢性炎症、小血管の血管炎あるいは軽度線維化巣に対応し、肺実質陰影の部分はびまん性肺胞出血や好酸球浸潤を伴う血管炎に相当するとされる⁽⁵¹⁾。CTにて肺野の3分の2以上の浸潤を認める症例では予後不良であり⁽³¹⁾、CTによる評価において、すりガラスや肺実質陰影の広がりも注目すべきである。実際の診療で

は、すりガラス陰影を観察した場合、ニューモシスチス肺炎やサイトメガロウイルス肺炎などを鑑別する必要がある。 β -D-glucanやMPO-ANCA値あるいは細菌検査を参考にすることとなるが、MRIの信号パターンも肺胞出血の診断に有効なことがある^(52, 53)。

図3.3 MPA



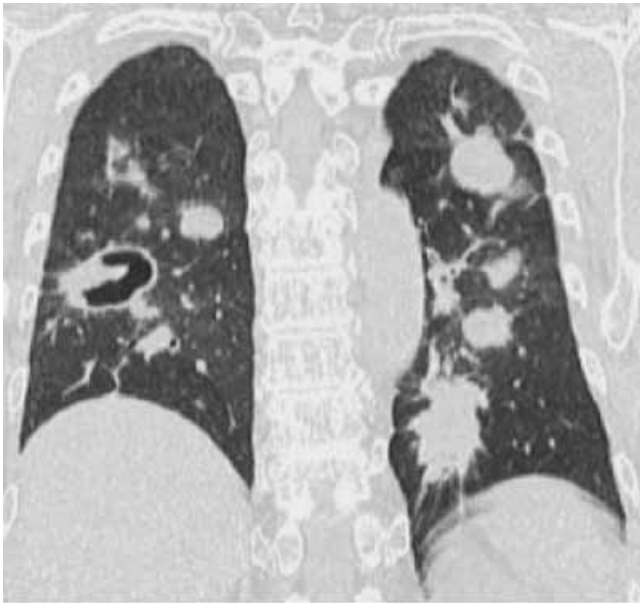
HRCT。両肺に多発性に末梢優位にすりガラス陰影が分布している。肺胞出血を示している。

(2) 多発血管炎性肉芽腫症

(granulomatosis with polyangiitis : GPA) (旧名 ウェゲナー肉芽腫症)

多発血管炎性肉芽腫症では、胸部単純X線写真において約70%の症例で多発性結節影や腫瘤影が認めら

図3.4 GPA



CT冠状断再構成像。両肺に辺縁不整な大小の結節影を認める。一部空洞性結節も認められる。

れ、その半数に空洞形成を認める。一方20-25%の症例では孤発結節影あるいは塊状影を呈し悪性腫瘍との鑑別が問題となる。約50%の症例で多発浸潤影を認め、その17%に空洞形成を認める。

HRCTにおいて結節病変は90%で認められ、辺縁が不整で、周囲に出血によるすりガラス影を有することがあり、85%は多発性、67%は両側性、89%は胸膜下、41%が気管支血管束周囲に分布している（図3.4）。区域あるいは亜区域気管支壁肥厚は73%の症例で見られる⁽⁵⁴⁾。コンソリデーションやすりガラス陰影も25-50%の症例で認められ、血管炎による肺胞出血を示している。末梢の楔状影は肺梗塞を示唆している可能性がある。胸水は10%でみられるが、縦隔リンパ節腫大はまれである。また中枢気道浸潤も30%の症例で見られ、気管支壁肥厚や結節性病変として描出され、内腔の狭窄や石灰化を招く⁽⁵⁵⁾。

(3) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

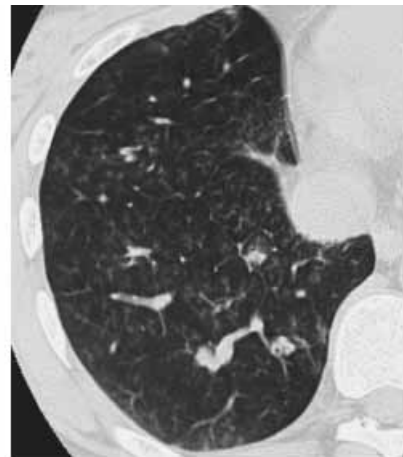
(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis : EGPA) (旧名 アレルギー性肉芽腫性血管炎)

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の画像所見はまだ十分に特徴づけられておらず、胸部単純X線写真の25%、CTの10%⁽⁵⁶⁾の症例で無所見である。単純写真

でもっとも多い所見は移動性の非区域性限局性陰影で、その他非空洞性結節や網状影が報告されている。

HRCTにおいても、肺実質陰影 (consolidation) は頻繁に認められる所見 (42%) で好酸球性あるいは肉芽腫性炎症性病変を示し^(57, 58)、好酸球性肺炎の画像所見である。小葉中心性結節 (63%)、気管支壁肥厚 (53%)、気管支拡張 (53%) は気道病変⁽⁵⁹⁾を示し (図3.5)、すなわち細気管支の好酸球あるいはリンパ球浸潤を示し、しばしば合併する喘息との関連が示唆される。さらに小葉間隔壁の肥厚や半数以上に胸水も報告されている。すなわち心病変に伴う心不全の要素も加わることがある。

図3.5 EGPA



HRCT。右肺の比較的広範囲に小葉中心性結節影や分岐状影を認め、気管支壁肥厚も存在し、広範囲に気道病変が認められる。小葉間隔壁肥厚もみられる。

2) 血清マーカー

血清KL-6濃度はANCA関連間質性肺炎の活動性を反映するとの報告があり⁽⁶⁰⁾、治療により低下する。肺病変の重症度や予後との関連性については今後の検討が必要である。

3) 気管支肺胞洗浄液検査

血痰を伴わない肺胞出血の診断に必要である。洗浄を行うごとに出血が増強した場合、または洗浄液のプルシアンブルー染色でヘモジデリン貪食マクロファージを確認した場合、肺胞出血と診断できる。間質性肺炎の診断には必要ないが、細菌学的検査や細胞診により感染症特に日和見肺感染症などの鑑別に有用である。

4) 肺生検

侵襲性と肺病変増悪の危険性を考慮すると、肺胞出血や間質性肺炎の診断目的にルーティンに施行することは推奨されない。しかし、他の臓器病変を伴わない、肺限局型のANCA関連肺胞出血や間質性肺炎では、経気管支鏡的な

いし胸腔鏡下肺生検が有用である。肺胞毛細管炎の検索、免疫組織染色による免疫複合体や補体の沈着の有無を確認したり、基底膜に沿った線状のIgG沈着（Goodpasture症候群）、ヘモジデロシスなどを鑑別する上で、有用である。

3.8 その他の病変

3.8.1 皮膚病変

1) 皮膚臨床所見

BVASにおいて皮膚病変の評価項目は、梗塞、紫斑、他の皮膚血管炎、潰瘍、壊疽があげられている。しかし、皮膚科医からみたANCA関連血管炎の皮膚臨床所見は、紫斑 (palpable purpura)、紅斑 (網状皮斑 (リベド))、結節 (皮内・皮下)、皮膚潰瘍、壊疽が中心になる。他に、水疱、血疱、下腿浮腫、膨疹、splinter hemorrhage等の報告がある⁶¹⁻⁶⁶。ほとんどが下肢に認める。以下に、それぞれの皮膚臨床所見の詳細を記載する。尚、“梗塞”という皮膚所見はない。

(1) Palpable purpura

触診 (palpation) できる (able)、“盛り上がった”紫斑である (図P)。表皮直下、真皮上層の毛細血管で壊死性血管炎が起きていることを意味する皮疹である。基本的な palpable purpuraは、直径5mm程度までの発疹で、個々の境界が明瞭で、癒合していない。血管炎からの出血で、色調は赤紫色調であるが、上からガラス板やプレパラートで押し付けても色が消えない、紫斑である。ときに、搔破などの外的刺激により palpable purpuraがその刺激に沿って線状に配置する“ケブネル現象”が見られる。例えば、ソックスの跡に一致して線状に palpable purpuraが並んだりする。

血管炎の炎症が激しいと、“盛り上がり”が目立つ。炎症の激しさは、表皮に波及し、表皮が浮腫んで水疱となり、そこに血管炎の出血が重なり血疱となる。さらに、表面にかさぶた (痂皮) が付着したりする。

高齢者に palpable purpuraが生じると、加齢から皮膚の弾力性が低下しているのであまり盛り上がらない。さらに、加齢により毛細血管の支持組織である真皮の膠原線維や弾力線維が疎であるので、血管炎からの出血が拡大し、紫斑が周囲に拡がり、癒合して斑状出血になりやすい。

(2) 網状皮斑 (リベド) 特に livedo racemosa

網状皮斑 (リベド) とは、マスクメロンの外観をした、網目状の皮膚臨床所見をいい、上からガラス板やプレパ

ラートで押し付けると色が消える、紅斑である。皮膚血管炎による循環不良から、それ以下の末梢血管に拡張が生じ、その拡張した血管走行が表面の皮膚から“マスクメロン状”、“網目状”として観察される。

網状皮斑 (リベド) には、大理石様皮膚、livedo reticularis、livedo racemosaの3つがある。大理石様皮膚は、一過性で冷たい外気に触れた際に生じ、暖めると消退する一種の生理現象である。Livedo reticularisとlivedo racemosaは持続性で、血管の器質的变化により生じる。網状皮斑 (リベド) のマスクメロンや網目は、環状をした紅斑が紡いで構成されている。この環状が閉じているか、閉じていないか、で、livedo reticularisとlivedo racemosaは分類される。Livedo reticularisは網目状の環が閉じており、livedo racemosaは網目状の環が閉じていない。環の閉じていないlivedo racemosaの方が、より血管炎が潜んでいる皮疹とされ、その付近の真皮下層から皮下脂肪織の皮膚血管に壊死性血管炎が起きていることが多い (図Q)。

(3) 結節 (皮内・皮下)

皮膚から皮下の軽くしこりをふれる結節は、血管炎そのものを上から触れている。真皮下層から皮下脂肪織の小血管で壊死性血管炎が起きていることを意味する皮疹である。Livedo racemosa局所内では、ところどころに結節がみられる。不規則な結節 (皮膚血管炎の本体) の出現は、より末梢の皮膚血流循環の不全をとところどころに起こし、不規則な環の閉じないlivedo racemosaとなることが推測される。

(4) 皮膚潰瘍

網状皮斑 (リベド) や結節 (皮内・皮下) での血管炎の炎症が悪化すると、表皮に病変が及び、皮膚潰瘍となる。発赤や腫脹、熱感などが潰瘍周囲に伴い、血清CRP高値や赤沈亢進といった炎症反応の上昇を認めた症例では、潰瘍が難治となる。

(5) 壊疽

皮膚の最も深部である皮下脂肪織内の中血管レベルの血管に血管炎が発症した際、炎症がより中枢側に及ぶと栄養血管全体が障害を受け、その栄養血管で支配されている皮膚がやや黒色がかった紫色のアクロチアノーゼとなる。放置するとやがて壊疽へ至る。足趾の先端が多い。

(6) Palisading granuloma (膝頭や肘頭の小结節)

Palisading granulomaは、Winkelman granuloma、palisaded neutrophilic granulomatous dermatitisとの別名称がある。膝頭や肘頭などに、リウマチ結節と類似した小结節が散見される皮膚病変のことである。皮膚病理組織所見は、中央は好中球と核塵を伴う膠原線維の変性像、周囲は組織球が柵状配列で囲む肉芽腫を呈することから、palisading granulomaといわれる。頻度は少ないが、発見した際は、確実に皮膚生検を施行し、病理組織所見を確認したい。

(7) しびれや疼痛を伴う紫斑

しびれや疼痛を伴う下腿の紫斑は、EGPAの初期症状として重要である。EGPAの皮膚生検では、壊死性血管炎があり好酸球が集積しているのに加えて、付近の真皮神経線維周囲に好酸球が集積している像をみることが多い⁶⁸⁾。好酸球が皮膚血管炎ばかりでなく、皮膚神経線維にも浸潤し、“しびれや疼痛を伴う紫斑”を形成することが推測できる。

(8) リベド血管症

両下肢に網状皮斑(リベド)があり、繰り返す皮膚潰瘍や紫斑が混じる皮膚臨床所見から診断される。皮膚潰瘍は、癒痕を残して縮んだ白色調の皮膚で治癒する(atrophie blanche(萎縮性白色癒痕))。本疾患の概念には、皮膚生検から得た病理組織像で血管炎がない、が入る。ここから血管炎ではないので“血管症”といわれている。しかし、本疾患の皮膚臨床像は、血管炎の皮膚病変と極めて類似しており、皮膚生検で血管炎が検出されていない可能性がある。

(9) その他

純然たる皮下脂肪織内に局限して血管炎が生じれば、下肢に発赤、疼痛を伴う結節性紅斑様となる。炎症症状の顕著な血管炎では、各所にできた血管炎が癒合してしまい、蜂巣炎(蜂窩織炎)様や炎症性局面となる。そうした炎症の繰り返して、皮膚の線維化がすすみ皮膚硬化となる。下腿浮腫は、血管炎での末梢循環不全から生じ、ときに難治

性である。

2) 皮膚病変の頻度

MPAの皮膚病変の発症頻度は19~62%、GPAは13%~47%、EGPAは40~80%と報告によってばらつきが大きい^{67, 69)}。皮膚科医からでた血管炎の統計では皮膚病変の発症頻度が高く、それ以外の領域からでた統計では頻度は低い傾向がある。皮膚科医以外の診察では、皮膚症状が過小に評価されている懸念がある。

3) 皮膚病理組織所見

皮膚病変は、ANCA関連血管炎の早期症状であることが多い。従って、その皮膚生検から病理組織所見として壊死性血管炎像を検出することが、血管炎の早期診断、早期治療に繋がる。今まで、皮膚科医の血管炎に対する姿勢は、皮膚病変の病理組織所見を充分、読み解くことが中心であった。ところが、皮膚生検をどの皮膚病変で、どうやって施行するか、で、大きくその病理組織所見が変わってしまうことがわかってきた。下記の皮膚生検施行時における2箇所施行・深切り(deep cut)励行で、皮膚生検からの血管炎像検出率が2倍以上上昇することが、統計的な検証で明らかとなった⁷⁰⁾。今後、皮膚生検から血管炎を検出するより一層の努力が皮膚科医に求められる。

(1) 皮膚生検の精度を上げる

① 皮膚生検に適した皮疹をみつける

皮膚生検に適切な皮膚症状を探す。真皮下層から皮下脂肪織の血管炎が疑われる場合は、皮膚から皮下の軽くしこりをふれる結節が皮膚生検に適している。皮膚潰瘍や潰瘍周辺は、激しい炎症からきれいな血管炎像がでないので皮膚生検に不向きである。一方、真皮上中層の血管炎が疑われる場合は、palpable purpuraが皮膚生検に適している。

② 2箇所採取

通常、皮膚生検は1箇所である。しかし、より確実性を高めるために、2箇所の部位を皮膚生検することを推奨する。真皮下層から皮下脂肪織の血管炎が疑われる場合は、パンチバイオプシーは避けて、紡錘形に皮膚を切開、皮下脂肪織レベルまで接取、いじらずに病理部へ提出する。そして、標本を長軸方向から面出ししてもらう。蛍光抗体直接法のための凍結標本の作製も行いたい

が、このレベルの血管炎は検出が困難であるため、壊死性血管炎をだすことに重点をおき、2か所ともホルマリン標本とする。一方、palpable purpuraは5mmパンチバイオプシーでよく、2箇所のうち1箇所は、蛍光抗体直接法のために標本を凍結する。

③ 深切り (deep cut)

通常、皮膚生検標本はパラフィン固定され、病理医と技師が判断し、適当と思われる1断面のみを切り出し、病理標本が完成する。この切出し面で壊死性血管炎像が発見できない場合でも、あきらめてはいけな。深切り切片 (deep cut) の検討を行う。切り出し面から50枚目、100枚目、150枚目、ときには200枚目を検討する。連続切片ではないので、4枚の検討で充分である。可能であれば、併せてMasson染色 (フィブリノイド壊死の確認) とElastica染色 (内弾性板の破壊や動脈の確認) を行う。

(2) 白血球破砕性血管炎 (leukocytoclastic vasculitis) と壊死性血管炎 (necrotizing vasculitis)

血管炎とは病理組織における核塵を伴う好中球浸潤、血管壁のフィブリノイド壊死を主徴とした壊死性血管炎 (necrotizing vasculitis) を病態の主座とした疾患群のことをいう。ところが、こと皮膚に関してはこれがあてはまらないことがある。真皮上中層 (真皮乳頭層から乳頭下層、網状層) に位置する血管は、その血管腔が狭かつ血管壁が薄いため、フィブリノイドの沈着に耐えられず、フィブリノイド壊死を呈さない。さらに、好中球浸潤から核塵の浸潤が目立つので、白血球破砕性血管炎 (leukocytoclastic vasculitis) と呼ばれる。

(3) 皮膚病変の多彩さと皮膚病理組織所見

表皮直下、真皮上層の毛細血管で壊死性血管炎が起きた場合 (白血球破砕性血管炎) は、palpable purpuraが皮膚

病変となる。一方、真皮下層から皮下脂肪織の皮膚血管で壊死性血管炎が起きた場合は、皮膚の深部で生じた変化を直視できないため、網状皮斑 (リベド)、結節 (皮内・皮下)、皮膚潰瘍、壊疽といった多彩な皮膚病変となる。

4) 治療

多くの皮膚病変は、自覚症状を持たないため、積極的な治療の対象とならない。しかし、疼痛があり難治性の皮膚潰瘍、放置するとやがて壊疽へ至る足趾のアクロチアノーゼ、歩行障害にも繋がる重度の下腿浮腫では、治療対象となる。当然、外用療法のみでは効果が不十分である。ANCA関連血管炎に対するステロイド薬を中心とした内服療法となる。外科的治療は、保存的治療よりも良好な結果を得られた報告はなく、すすめられない⁷¹⁾。



図P Palpable purpura (27歳、女性)



図Q Livedo racemosa (15歳、女性)

3.8.2 神経病変

1) 評価方法

AAVによる神経病変は中枢神経病変と末梢神経病変に分かれる。中枢神経病変の頻度は少ないが脳血管障害、けいれん発作、脳症、意識障害などで発症する。末梢神経病変は高率で発症し、障害部位や分布の同定、運動系・感覚

系の評価には詳細な神経学的診察が必要である。AAVでは腎、肺病変の重症度が生命予後に影響を及ぼすため⁷²⁾、これらの病変に対する対応が優先し、末梢神経障害の存在が見落とされることがしばしばある。末梢神経障害は四肢の機能障害を惹起し、日常生活機能や生活の質に関わるこ

とから、その評価は長期的な機能予後の観点から重要である。

BVASにおいては神経系の評価項目は1) 頭痛、2) 髄膜炎、3) 器質性の混乱、4) けいれん発作、5) 脳卒中発作、6) 脊髄病変、7) 脳神経症状、8) 感覚性末梢神経障害、9) 運動神経領域の多発単神経炎となっている。AAVにおいて基礎疾患別に各々の発症頻度の詳細なデータは報告されていない。JMAAVプロトコルでは神経障害の定義・解釈として新しい脳出血・梗塞、多発性単神経炎、器質性意識障害が評価項目として挙げられている。神経病変はBVASあるいはVDIを用いて評価されるが、神経内科医以外の診察では過小に評価される懸念がある。したがって可能な限り、神経内科医による神経病変の評価が好ましい。

2) 組織所見

末梢神経病変の場合は腓腹神経生検を考慮し施行する。神経外膜では径約100~300 μ mの小動脈がみられ、神経内鞘には80 μ m以下の細動脈、毛細血管が走行している。AAVではこれらの血管壁前層にわたる細胞浸潤、内膜、内弾性板の破壊、フィブリノイド壊死、血管周囲の細胞浸潤などが認められる⁷³⁾。血管炎の病変は限局的かつ多巣的であり、採取した生検組織に必ずしも病変が見られないことがあり、腓骨筋生検を追加することにより血管炎の捕捉率が高まる⁷⁴⁾。腓腹神経生検での病変捕捉率はMPAで75%、EGPAで54%とされている⁷⁵⁾。

有髄神経線維は中等度から高度に脱落する。また神経線維密度の分布が不均一となり、各々の神経内鞘で線維密度のばらつきや、同一神経内鞘においても線維脱落の不均一が見られ、しばしば楔状に脱落する⁷⁶⁾。残存有髄神経線維では軸索変性を認め、ときほぐし線維では髄鞘球、数珠状線維が見られる。EGPAでは好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫が、GPAではリンパ球浸潤と肉芽腫が認められる。

頭蓋内病変では軟膜、髄膜生検を施行し、小型血管レベルのフィブリノイド壊死、血管壁の破壊像を確認する。頭部MRIにてT2高信号部位に対し、開頭脳生検を施行することがあるが、診断の有用性に対するエビデンスは明らかになっていない。

血管炎が脳に局限する場合はprimary angiitis of central nervous system (PACNS)、肉芽腫を形成するものは

granulomatous angiitis of central nervous system (GACNS) と呼ばれる⁷⁷⁾。臨床的には頭痛、脳卒中発作、脳症(意識障害)を呈し、組織学的には中型および小型の動脈が標的となる。末梢神経領域に局限する血管炎はnon-systemic vasculitis neuropathy (NSVN) あるいは isolated vasculitis of peripheral nervous systemとして報告されている^{78, 79)}。臨床的には典型的な多発単神経炎を呈し、組織学的にはMPAによる末梢神経病変と変わらない。これらの病態とAAVとの関連はまだ詳細には検討されておらず、今後の課題である。

3) 頻度

全身性血管炎による神経病変合併の頻度は高く、血管炎症候群の70%でみられると報告されている⁸⁰⁾。末梢神経病変に限れば、MPAおよびEGPAでは高率にみられ、60~70%で見られると報告されている。GPAでは神経系の障害は10~40%でみられるが、末梢神経病変、中枢神経病変の各々の合併頻度は明らかになっていない。中枢神経病変に関する大多数での検討は少ないが、少なくとも末梢神経病変に比べるとその頻度は低い。AAVにおける末梢神経障害の発症率、有病率の検討⁸¹⁾では、MPA、GPAの各々7%において運動性末梢神経障害を認め、GPAの2%で感覚性末梢神経障害が報告されている。これは従来の報告に比べて合併頻度が少ないが、既述のようにBVASあるいはVDIによる評価では神経病変がやや過小に評価されていることが要因と思われる。

4) 臨床所見

末梢神経病変では多発単神経炎が典型的な症状である。自発的な症状としてはじんじん感を伴う痛み、何かに触れたりすると誘発される異常知覚などが特徴的である⁸²⁾。好発部位は上肢では尺側神経叢で正中神経にみられることが多く、下肢では腓骨神経、脛骨神経、腓腹神経など坐骨神経の分枝に多い⁸³⁾。足のしびれでは、浅腓骨神経領域と深腓骨神経領域で感覚障害に差がみられることがある。下腿内側は大腿神経の分枝である伏在神経領域であり、病後期まで障害をきたさないことが多い。病勢の進行とともに、末梢神経障害は広がり、徐々に多発神経炎型に移行していく。診察時、すでに多発神経炎型を呈している場合でも、発症当初の様子を詳細に問診すると多発単神経炎であ

ることがわかることが多い。

中枢神経病変では髄膜・軟膜レベルでの血管炎では髄膜刺激症状などの髄膜炎の症状が認められる。頭蓋内血管では深部白質を灌流する穿通枝あるいは髄質枝の細動脈レベルの虚血による閉塞性血管障害が生じるが、微小出血を含め、出血性病変の場合がある。局所神経脱落所見が明らかに認められる場合のほか、高次脳機能障害のみであったり、意識障害が認められることがあり、詳細な神経学的評価が必要である。また無症候性のこともあり、頭部MRIによる検討が必要である。

5) 予後

末梢神経障害の遷延は長期的な機能予後に影響を及ぼすため、経時的なフォローアップが必要である。基礎疾患による血管炎性ニューロパチーの機能的予後に関する検討は少ないが、MPAとEGPAとの検討では生命予後の差はあるものの、末梢神経障害そのものによる運動感覚障害での長期機能予後には大きな差はないとされている^{84, 85)}。AAVの末梢神経障害による長期機能予後に関しては今後多数例での前向きな検討が望まれる。

6) 補項 (治療のポイント)

全身性血管炎症候群に対しては副腎皮質ステロイドとシクロホスファミドの併用が初回寛解導入の基本的な治療である。また血管炎症候群のうち川崎病ではヒト免疫グロブリンの大量静注 (IVIg) 療法の有効性が確立しており、

第一選択として用いられる。一方、易再発性のAAVあるいはステロイド抵抗性のAAVに対するIVIgの試みは1990年代から行われていたが、2000年以降になるとEGPAの末梢神経障害に対するIVIgの有効性の報告が散見されるようになった。これを受けて発症初期に十分な副腎皮質ステロイド療法 (あるいはシクロホスファミド併用) が施行されたにも関わらず、末梢神経障害の改善が認められないEGPA症例を対象にIVIgの有効性を確認する二重盲検・投与時期無作為化前後比較試験が施行された。この臨床試験によりEGPAによる末梢神経障害に対するIVIgの有効性が示されて、AAVとして本邦発の保険適用となったのである。

IVIgの投与量は川崎病やギラン・バレー症候群などと同様の400mg/Kg/日の5日間連続投与である。IVIgによりEGPAに伴う末梢神経障害による筋力の改善や日常生活動作の向上が期待できるほか、しびれ・異常知覚・疼痛の改善や血液学的な炎症マーカーの改善、経口ステロイド量の減量などが期待できる。頭痛などの副作用があるが、規定どおりの投与速度を順守すれば回避することができる。血管炎に伴う末梢神経障害は軸索変性によるものであり、運動障害の回復は以前から困難と考えられていたが、EGPAに対する臨床試験では発症から10年以上経過し、筋萎縮の認められた症例に対してIVIgにおける筋力改善がみられており、治療を安易にあきらめてはいけなことを示している。今後の臨床試験によっては、EGPA以外の血管炎による末梢神経障害への保険適用拡大が期待されるところである。

3.8.3 腸管病変

AAV (ANCA関連血管炎) に伴う腸管病変にどのようなものがあるかについては、消化管病変を有する中小型血管炎62例を詳細に検討した報告の中で、AAV21例の症状として腹痛20、下痢10、嘔気・嘔吐7、下血・血便7、腹部手術例6、腹膜炎4、胃十二指腸潰瘍4、大腸直腸潰瘍4、胃炎3、腸虚血/梗塞3、腸管穿孔2、虫垂炎2、食道潰瘍1、小腸閉塞1、胆嚢炎1、急性膵炎1などがあつたと報告されている⁸⁶⁾。その他の消化管病変では、吐血、腸間膜梗塞、大網血腫などがある。この文献の中の消化管病変は、症候レベルで表現したものと、診断名で表現した

ものが混在しており、この傾向は、他の文献でも同様で、肺・腎の病変のように診断名でまとめることは困難である。一方、手術は予後に関わる重要な因子であることから、本稿では、次の章立てでAAVに伴う腸管病変を解説する。1. 腸管病変の頻度、2. 腸管穿孔と腹部手術、3. 腸管病変の重要性、4. 腸管病変の診断の4章で記述することとする。

1) 腸管病変の頻度

日本の報告としては消化管潰瘍がMPAで8.1%、GPAで

は初発消化管症状として7.1%、経過を通じては25.7%と報告されている⁸⁷⁻⁹⁰⁾。また海外の報告では、消化管症状としてEGPA28%、GPA11%、MPA25%とする報告⁸⁵⁾や、EGPA33.3%、GPA20.9%、MPA30.6%と報告されている⁹¹⁻⁹³⁾。また、European Vasculitis Society (EUVAS)、French Vasculitis Study Group (FVSG) のいくつかのclinical trial参加症例をまとめたMahrらの報告ではGPA6.1%、MPA9.0%と報告されている⁹⁴⁾。また、中国からの報告ではAAV全体で43.0%と報告されている⁹⁵⁾。どの報告も部位、病変の性状に関する詳細な記載はないが、部位に関しては、後述する穿孔例の解析を参考にすると小腸が最も冒され易いと考えられる。消化管病変は、経過の途中で発生するものが多く、必ずしも病初期に存在しないため、消化管病変の頻度は長期の観察で高い傾向がある^{90, 94)}。また、穿孔などの重篤な腸管病変は、緊急手術的対応を必要とし、それに対応する施設が救急病院や外科であり、本来の血管炎のfollow up施設でないため、十分に報告されていない可能性も存在する。しかし、こうした問題点を加味しても、全体を通して、AAVの消化管病変は、かなりの頻度で存在することは確かであり、EGPA>MPA>GPAの順で合併し易いと考えられる。

2) 腸管穿孔と腹部手術

腸管の穿孔は重篤な病変であり、放置すれば腹膜炎を合併するため緊急に手術が必要な病態となる。また、大量下血、腸間膜梗塞なども手術の適応となることがある。腹部手術に関しては、Pagnouxらの消化管病変の報告の中で、PAN（結節性多発動脈炎）を含んだデータではあるが腹部手術を要した21例の5年内死亡率44%に対し手術不要例41例では5年内死亡率18%と大きな差が認められたとしている⁸⁶⁾。腹部手術の原因としては穿孔が大きなウェイトを占めるが、日本では、AAVの中でも特にEGPAで報告が多く、穿孔部位や予後に関するデータがある。穿孔部位では、20例で小腸16、小腸+大腸1、大腸1、胃2⁹⁶⁾や54例で、小腸43、大腸3、胃3、不明8⁹⁷⁾や35例で小腸26、大腸5、胃3、十二指腸1⁹⁸⁾であり穿孔の部位は圧倒的に小腸に多いことを示している。予後に関しては、穿孔例の死亡率11/19 (57.9%)⁹⁶⁾とするものや死亡率16/35 (45.7%)⁹⁸⁾とするものなどがあり、死亡率は減少傾向にあるが、依然として高い。また、EGPAに伴う消化管穿孔の

多くは疾患活動期のものであるが、免疫抑制療法により病勢が完全に沈静した後の穿孔例や⁹⁹⁾、複数回穿孔した症例の報告もある¹⁰⁰⁾。

MPA、GPAの腸管病変でも穿孔の報告はあるが、EGPAに比べると圧倒的に少ない。ある報告ではGPAの消化管穿孔例を9例まとめて、部位は小腸5、大腸2、胃1、胃+小腸1でEGPAと同様に小腸の穿孔が多かったとしている¹⁰¹⁾。また、海外のGPA10例の報告では、穿孔6例、手術9例であり、病変部位は小腸単独4、大腸単独1、小腸+大腸3、小腸+大腸+盲腸1、小腸+盲腸+直腸1でやはり小腸病変が多く、死亡は10例中2例に認められた¹⁰²⁾。また別の海外GPA7例の消化管病変をまとめた報告では、7例中、6例で手術を要する状態であったが、死亡は1例であった¹⁰³⁾としており死亡率はEGPAより低いと考えられる。MPAに関しては穿孔に関してまとめた報告はない。1例MPO-ANCA陽性で、肺結節影がありGPAの要素があるがMPAと考へてもよい穿孔例の報告がある¹⁰⁴⁾。日本のGPA、MPAの腸管病変の報告で、強い免疫抑制療法下にも拘らず複数回の穿孔を来し死亡した症例も認められる^{104, 105)}が、結論として、MPA、GPAの腸管病変では穿孔がEGPAより少なく、死亡率も低いようである。

3) 消化管病変の重要性

これまで述べたように消化管病変、特に手術を要する症例は生命予後が不良と考えられる。FFS (five factors score) の提唱者であるGuillevinらの2011年の報告では、中小血管炎の予後を規定する因子を再度解析し、高齢、心病変、消化管病変、腎機能低下 (Cr1.5mg/dl以上)、ENT症候の欠如の5因子が予後不良に連関すると解析し、やはり消化管病変は予後不良因子であるとしている。ただ、各血管炎別のサブ解析ではEGPA、GPA、MPAでは、PANとは異なり、消化管病変は有意な予後不良因子ではなかったとしている⁹⁰⁾。

Mahrらは、ANCA関連血管炎の再分類を企図し、cluster分析の手法を用いてEUVAS、FVSGの5つのclinical trial参加症例計673例 (GPA396、MPA277) を解析し、non-EGPAのAAVは、5つのcluster (1: Non-renal AAV, 2: Renal-AAV with PR3-ANCA, 3: Renal-AAV without PR3-ANCA, 4: CV AAV, 5: GI AAV) に分けられるとし、消化管病変を伴うもの (GI AAV) と心病変

を伴うもの (CV AAV) を独立した群と考えられることを示し、また、予後の最も良いNon-renal AAVと比べた場合、死亡のHRが、GI AAVで5.71と最も不良であることを示している。non-EGPAのAAVの中で消化管病変を伴うものが1群として独立した単位と考えることと、予後が最も不良であることを示唆している⁹⁾。またEGPAでも穿孔例の予後は非常に不良である。

4) 腸管病変の診断

AAVの腸管病変の診断は、腎病変や肺病変と異なり、ほぼ全例で腹痛、下血などの自覚症状を契機とした有症状の発見である⁸⁶⁾。症状出現後、種々の検査にて診断を試みるが、手術まで確定しない例や、病名が確定せず症候レベルで終わっているものも多くみられる。診断に用いられる検査として、上部消化管造影、下部消化管造影、上部消化管内視鏡、下部消化管内視鏡、及び内視鏡下の生検、腹部CT、血管造影などがそれぞれの状況に応じて適宜用いられている。緊急事態での検査には制限があり、また軽症では系統的な検索がなされているわけではないが、得られる所見としては血管造影では、動脈瘤や、血管の狭窄、血管外漏出などが認められる。消化管内視鏡では、出血、炎症などがみられ、最も特徴的なものは潰瘍である。EGPAでは辺縁に強い発赤を認める不整形の深い潰瘍が認められるのに対し、GPAは多発する小型で円形の辺縁明瞭な潰瘍が多く、MPAも類円形の多発潰瘍とされていて違いがあるとされる^{106, 107)}。しかし、これで血管炎性の潰瘍と言える所見はないようである。腹部CTでは腸管の腫大が検出

されるが質的診断は困難である。生検は、潰瘍病変等で内視鏡下で行われるが、Pagnouxらの報告では、小腸までの消化管生検17例中0例、大腸以下の消化管生検6例中3例にしか血管炎を証明できていない⁸⁶⁾。このように諸検査は有用性に限界があり、最終的に手術で診断が下される症例も多い。

消化管病変と他のAAVの病変の関係については、欧米の報告では消化管病変単独例は1例のみであり消化管単独の血管炎は考えにくいとしている⁸⁶⁾。しかし、ある日本の報告では、たまたま卵巣嚢腫切除の目的で行った手術の際、同時に切除した虫垂よりEGPAが証明された1例¹⁰⁸⁾や海外の報告で、腸管病変が初発で始めCrohn病と診断し管理され後にGPAと判明した症例¹⁰⁹⁾などもあり、消化管病変が初発症状であるAAVも少ないながら存在すると考えられる。このように自覚症状のないsubclinicalな腸管病変や、他症候を伴わず血管炎の診断のつかない状態のAAVの消化管病変の存在を意識すると発見例が増加すると考えられる。さらに、最も病変の頻度の高い小腸はごく最近まで内視鏡での検索が困難であり、結局、手術の結果、診断されることがほとんどであったが、最近カプセル内視鏡やダブルバルーン小腸内視鏡などが発明されたため、小腸の検索は進歩し、いままで手術所見以外では診断しにくかった小腸病変が発見されると考えられる。これらがいまあって、今後腸管病変の頻度が増える可能性がある。なお、治療に関しては腸管病変に焦点を合えた系統的な報告はなく、現時点では消化管病変に特異的な治療法はなく免疫抑制療法が治療の中心となっている。

文 献

- 1) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37 (2) : 187-192.
- 2) 吉田雅治, 小林茂人, 居石克夫, 津坂憲政, 中林公正, 尾崎承一, 松岡康夫, 鈴木登. 中・小型血管炎の臨床に関する小委員会報告. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班 難治性血管炎分科会 平成10年度報告書. 1999 ; 239-246.
- 3) 尾崎承一. MPO-ANCA関連血管炎に対する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向きコホート調査研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業. 難治性血管炎に関する調査研究 平成14~16年度総合研究報告書. 2005 ; 361-372.
- 4) Churg J, Bernstein J, Glassock RJ (eds.) . Classification of glomerular disease, in *Renal disease*. New York, Tokyo: Igaku-Shoin; 1995.
- 5) 有村義宏, 長澤俊彦. 急速進行性腎炎症候群. 酒井紀 (編). *腎臓病学のアプローチ*. 日本腎臓学会, 1995 ; 7-8.
- 6) Koyama A, Yamagata K, Makino H, Arimura Y, Wada T, Nitta K, et al. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol.* 2009 ; 13 (6) : 633-650. (レベル2B)
- 7) Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990 ; 33 (8) : 1122-1128.
- 8) Lie JT. Nomenclature and classification of vasculitis: plus ça change, plus c'est la même chose. *Arthritis Rheum.* 1994 ; 37 (2) : 181-186.
- 9) Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007 ; 66 (2) : 222-227.
- 10) Basu N, Watts R, Bajema I, Baslund B, Bley T, Boers M, et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2010 ; 69 (10) : 1744-1750.
- 11) Luqmani RA, Suppiah R, Grayson PC, Merkel PA, Watts R. Nomenclature and classification of vasculitis - update on the ACR/EULAR diagnosis and classification of vasculitis study (DCVAS) . *Clin Exp Immunol.* 2011 May ; 164 Suppl 1 : 11-3.
- 12) Watts RA, Suppiah R, Merkel PA, Luqmani R. Systemic vasculitis--is it time to reclassify? *Rheumatology (Oxford).* 2011 Apr ; 50 (4) : 643-5.
- 13) Jennette JC, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 ; 55 (1) : 1-11.
- 14) 山村昌弘. 薬剤誘発性血管炎. *医学のあゆみ.* 2013; 246 (1) : 131-135.
- 15) 堺 秀人, 黒川 清, 小山哲夫, 他. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. *日本腎臓学会誌* 2002 ; 44 : 55-82.
- 16) Bajema IM, Hagen EC, Hansen BE, et al: The renal histopathology in systemic vasculitis: an international survey study of inter- and intra-observer agreement. *Nephrol Dial Transplant.* 1996 ; 11 : 1989-1995.
- 17) Shigematsu H, Yamaguchi N, Koyama A: Glomerulointerstitial events in rapidly progressive nephritic syndrome, with special reference to histologic grade and stage on the renal lesions. *ClinExpNephrol* 1998 ; 2 : 330-338.
- 18) Joh K, Muso E, Shigematsu H, et al: Renal pathology of ANCA-related vasculitis: proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. *ClinExpNephrol* 2008 ; 12 : 277-291.
- 19) Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *J Am SocNephrol* 2010 ; 21 : 1628-1636.
- 20) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of Systemic Vasculitides. Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 187-192.
- 21) Jennette J, Falk R, Bacon P, et al: 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2012 ; 65 : 1-11.
- 22) Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol* 1989 ; 135 : 921-930.
- 23) Bajema IM, Hagen EC, Hermans J, et al: Kidney biopsy as a predictor for renal outcome in ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis. *Kidney International* 1999 ; 56 : 1751-1758.
- 24) Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, et al: Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: A prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 1732-1742.
- 25) de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, et al: Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am SocNephrol* 2006 ; 17 : 2264-2274.
- 26) Muso E, Endo T, Itabashi M, et al: Evaluation of the newly proposed simplified histological classification in Japanese cohorts of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in comparison with other Asian and European cohorts. *ClinExpNephrol.* 2013 ; 17 : 659-662.
- 27) Iwakiri T, Fujimoto S, Kitagawa K, et al. Validation of a newly proposed histopathological classification in Japanese patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *BMC Nephrol* 2013; 14: 125-131.
- 28) Chang DY, Wu LH, Liu G, et al. Re-evaluation of the histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis: a study of 121 patients in a single center. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 ; 27 : 2343-2349.
- 29) Hilhorst M, Wilde B, van Breda Vriesman P, et al. Estimating renal survival using the ANCA-associated GN classification. *J Am SocNephrol* 2013 ; 24 :

- 1371-1375.
- 30) Pepper RJ, Salama AD. Classifying and predicting outcomes in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 ; 27 : 2135-2137.
 - 31) Berden AE, Jones RB, Erasmus DD, et al. Tubular lesions predict renal outcome in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis after rituximab therapy. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 313-321.
 - 32) 有村義宏, 箕島忍, 田中宇一郎. ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体陽性症例における肺病変の検討. *リウマチ*. 1995; 35: 46-55.
 - 33) Homma S, Matsushita H, Nakata K. Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology*. 2004 ; 9 (2) : 190-196.
 - 34) Yamada H. ANCA-associated lung fibrosis. *Semin Res Crit Care Med* 32 (3) : 322-27, 2011.
 - 35) Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, Fukudome K, Kobayashi S, Suzuki K, et al. Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki Prefecture: the first population-based, retrospective, epidemiologic survey in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 ; 1 (5) : 1016-1022.
 - 36) Uezono S, Sato Y, Hara S, Hisanaga S, Fukudome K, Fujimoto S, et al. Outcome of ANCA-associated primary renal vasculitis in Miyazaki Prefecture. *Intern Med*. 2007 ; 46 (12) : 815-822.
 - 37) Guillevin L, Durand-Gassel B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum*. 1999 ; 42 (3) : 421-430.
 - 38) Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005 ; 26 (4) : 586-593.
 - 39) 小浦方啓代, 齋藤功, 五十嵐謙一, 鈴木栄一, 荒川正昭, 下条文武. 急性進行性糸球体腎炎の肺病変の検討. *日本呼吸器学会雑誌*. 2001 ; 39 : 104-109.
 - 40) Shiraki A, Ando M, Shindoh J, Abe T, Wakahara K, Makino Y, et al. Prevalence of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) in patients with interstitial pneumonia. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2007 ; 45 (12) : 921-926.
 - 41) Launay D, Souza R, Guillevin L, Hachulla E, Pouchot J, Simonneau G, et al. Pulmonary arterial hypertension in ANCA-associated vasculitis. *Sarcoidosis Vasc Dis Lung Dis*. 2006 ; 23 (3) : 223-228.
 - 42) Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suarez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009 ; 136 (1) : 10-15.
 - 43) Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*. 2010 ; 35 (1) : 105-111.
 - 44) Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT, Tibbs AK, Allen NB, Davis JC, Jr, et al. Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Venous Thrombosis (WeCLOT) Study. *Ann Intern Med*. 2005 ; 142 (8) : 620-626.
 - 45) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会. 特発性間質性肺炎—診断と治療の手引き改訂第2版. 東京: 南江堂 ; 2011.
 - 46) Gomez-Puerta JA, Hernandez-Rodriguez J, Lopez-Soto A, Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest*. 2009 ; 136 (4) : 1101-11.
 - 47) Khan SA, Subla MR, Behl D, Specks U, Afessa B. Outcome of patients with small-vessel vasculitis admitted to a medical ICU. *Chest*. 2007 ; 131 (4) : 972-6.
 - 48) Rich S. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension. . Evian, France: World Health Organization; 1998.
 - 49) 日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会, ed. 喘息予防・管理ガイドライン2012. 東京: 協和企画 ; 2012.
 - 50) Chung MP, Yi CA, Lee HY, Han J, Lee KS. Imaging of pulmonary vasculitis. *Radiology*. 2010 ; 255 (2) : 322-41.
 - 51) Ando Y, Okada F, Matsumoto S, Mori H. Thoracic manifestation of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) -related disease. CT findings in 51 patients. *J Comput Assist Tomogr*. 2004 ; 28 (5) : 710-6.
 - 52) Hsu BY, Edwards DK, 3rd, Trambert MA. Pulmonary hemorrhage complicating systemic lupus erythematosus: role of MR imaging in diagnosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1992 ; 158 (3) : 519-20.
 - 53) Kaira K, Ishizuka T, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, Mori M. Pulmonary traumatic pneumatocele and hematoma. *Jpn J Radiol*. 2009 ; 27 (2) : 100-2.
 - 54) Lee KS, Kim TS, Fujimoto K, Moriya H, Watanabe H, Tateishi U, et al. Thoracic manifestation of Wegener's granulomatosis: CT findings in 30 patients. *Eur Radiol*. 2003 ; 13 (1) : 43-51.
 - 55) Mayberry JP, Primack SL, Muller NL. Thoracic manifestations of systemic autoimmune diseases: radiographic and high-resolution CT findings. *Radiographics*. 2000 ; 20 (6) : 1623-35.
 - 56) Worthy SA, Muller NL, Hansell DM, Flower CD. Churg-Strauss syndrome: the spectrum of pulmonary CT findings in 17 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 ; 170 (2) : 297-300.
 - 57) Silva CI, Muller NL, Fujimoto K, Johkoh T, Ajzen SA, Churg A. Churg-Strauss syndrome: high resolution CT and pathologic findings. *J Thorac Imaging*. 2005 ; 20 (2) : 74-80.

- 58) Kim YK, Lee KS, Chung MP, Han J, Chong S, Chung MJ, et al. Pulmonary involvement in Churg-Strauss syndrome: an analysis of CT, clinical, and pathologic findings. *Eur Radiol.* 2007; 17 (12) : 3157-65.
- 59) Frazier AA, Rosado-de-Christenson ML, Galvin JR, Fleming MV. Pulmonary angiitis and granulomatosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1998; 18 (3) : 687-710; quiz 27.
- 60) Iwata Y, Wada T, Furuichi K, Kitagawa K, Kokubo S, Kobayashi M, et al. Serum levels of KL-6 reflect disease activity of interstitial pneumonia associated with ANCA-related vasculitis. *Intern Med.* 2001; 40 (11) : 1093-7.
- 61) Savage COS, Winearls CG, Evans DJ et al : Microscopic Polyarteritis : Presentation, Pathology and Prognosis QJM : An International Journal of Medicine 1985 ; 56 : 467-483.
- 62) Irvine A, Bruce I, Walsh M et al : Dermatological presentation of disease associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies : a report of two contrasting cases and a review of the literature. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 924-928.
- 63) Guillevin L, Durand-Gassetin B, Cevallos R et al : Microscopic polyangiitis : Clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis & Rheumatism* 1999 ; 42 : 421-430.
- 64) Agard C, Mouthon L, Mahr A et al : Microscopic polyangiitis and polyarteritis nodosa : How and when do they start?. *Arthritis Rheum* 2003 ; 49 : 709-715.
- 65) Lane SE, Watts RA, Shepstone L et al : Primary systemic vasculitis : clinical features and mortality. *QJM* 2005 ; 98 : 97-111.
- 66) Kawakami T, Kawanabe T, Saito C et al : Clinical and histopathologic features of 8 patients with microscopic polyangiitis including two with a slowly progressive clinical course. *J Am Acad Dermatol* 2007 ; 57 : 840-848.
- 67) 勝岡憲生, 川上民裕, 石黒直子他 : 血管炎・血管障害ガイドライン 日本皮膚科学会ガイドライン 日皮会誌 2008 ; 118 : 2101-2106.
- 68) Kawakami T, Soma Y, Kawasaki K et al : Initial cutaneous manifestations consistent with mononeuropathy multiplex in Churg-Strauss syndrome. *Arch Dermatol.* 2005, 141 : 873-878.
- 69) 川上民裕 : 血管炎の疫学「皮膚症状からみた血管炎診断の手引き」(厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究 岩月啓氏, 勝岡憲生, 古川福実, 川上民裕, 佐田憲映編), 2011, p.11-13, 金原出版, 東京
- 70) Kawakami T, Kimura S, Takeuchi S et al : Significance of two skin biopsy performances with consecutive deeper sections in the differential diagnosis between cutaneous polyarteritis nodosa and livedo vasculopathy. *Acta Derm Venereol.* 2013 Jun 5. doi: 10.2340/00015555-1603. in press.
- 71) 川上民裕 : 血管炎に伴う皮膚潰瘍「膠原病・血管炎に伴う皮膚潰瘍治療ガイドライン」(日本皮膚科学 創傷・熱傷ガイドライン策定委員会編), 2012, p.202-206, 金原出版, 東京
- 72) Guillevin L, Paquoux C, Seror R et al: The Five-Factor Score revisited: assessment prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine* 2011 ; 90 : 19-27.
- 73) Rossi CM, Di Comite G: The clinical spectrum of the neurological involvement in vasculitides. *J Neurol Sci* 2009 ; 285 : 13-21.
- 74) Kissel JT, Reithman JL, Omerza J et al: Peripheral nerve vasculitis: immune characterization of the vascular lesions. *Ann Neurol* 1989 ; 25 : 291-297.
- 75) Said G, Lacroix-Ciaudo C, Fujimura H et al: The peripheral neuropathy of necrotizing arteritis: a clinicopathological study. *Ann Neurol* 1996 ; 23 : 461-465.
- 76) 祖父江元、加知輝彦、山田幸子ら : 結節性多発動脈炎に伴う末梢神経病変の分布とその意義. *臨床神経* 1990 ; 30 : 388-395.
- 77) Berlit P: Diagnosis and treatment of cerebral vasculitis *Ther Adv Neurol Disord* 2010 ; 3 : 29-42.
- 78) Dyck PJ, Benstead TJ, Conn DL et al : Nonsystemic vasculitic neuropathy. *Brain* 1987 ; 10 : 848-853.
- 79) Collins MP, Periquet MI: Isolated vasculitis of the peripheral nervous system. *Clin Exp Rheumatol* 2008 ; 26 (3 Suppl 49) : S118-130.
- 80) Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA et al : Examination of disease severity in systemic vasculitis from novel perspective of damage using the vasculitis damage index (VDI) . *Br J Rheumatol* 1998 ; 37 : 57-63.
- 81) Suppiah R, Hadden R, Barta R et al : Peripheral neuropathy in ANCA-associated vasculitis: outcomes from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatol* 2011 ; 50 : 2214-2222.
- 82) Sehgal M, Swanson JW, DeRemee RA, et al: Neurologic manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Mayo Clin Proc* 1995; *Mayo Clin Proc* 1995 ; 7 : 337-41.
- 83) Hattori N, Mori K, Misu K et al: Mortality and morbidity in peripheral neuropathy associated Churg-Strauss syndrome and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2002 ; 29 : 1408-1414.
- 84) Hattori, N, Ichimura M, Nagamatsu M et al: Clinicopathological features of Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. *Brain* 1999 ; 122 : 427-439.
- 85) Guillevin L, Durand-Gassetin B, Cevallos R, Gayraud M, et al: Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 421-430.86)
- 86) Paquoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides. Analysis of 62 patients with Polyarteritis nodosa, Microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or Rheumatoid arthritis-associated Vasculitis *Medicine* 2005 ; 84 (2) : 115-128
- 87) 橋本博史 筋骨格系・結合組織疾患 結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎 日本臨床 2002 ; 60 (Suppl1) : 346-352
- 88) 橋本博史ほか 中/小型血管炎の全国疫学調査. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班難治性血管炎分科会 平成10年度研究報告書 1999 ; 213-229

- 89) 梶山浩、寺井千尋 呼吸器系疾患 Wegener肉芽腫症 日本臨床 2002 ; 60 (Suppl) : 104-111
- 90) Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P for the French Vasculitis Study Group (FVSG) The five-factor score revisited Assessment of prognosis of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort *Medicine* 2011 ; 90 (1) : 19-27
- 91) Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P Churg-Strauss syndrome Clinical study and long-term follow-up of 96 patients *Medicine* 1999 ; 78 (1) : 28-37
- 92) Bligny D, Mahr A, Le Toumelin P, Mouthon L, Guillevin L Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: A survival analysis based on 93 patients *Arthritis Rheum.* 2004 ; 51 (1) : 83-91
- 93) Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P et al Microscopic polyangiitis Clinical and laboratory findings in Eighty-five patients *Arthritis Rheum.* 1999 ; 42 (3) : 421-430
- 94) Mahr A, Katsahian S, Varet H, Guillevin L, Christiaan Hagen E, Hoglund P et al for the French Vasculitis Study Group (FVSG) and the European Vasculitis Society (EUVAS) Revisiting the classification of clinical phenotypes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a cluster analysis *Ann. Rheum. Dis.* 2013 ; 72 (6) : 1003-1010
- 95) Chen M, Yu F, Zhang Y, Zhao MH Clinical and pathological characteristics of Chinese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody associated systemic vasculitides: a study of 426 patients from a single centre *Postgrad. Med. J.* 2005 ; 81 (961) : 723-727
- 96) 近藤英樹、青柳邦彦、矢田親一朗、檜沢一興、中村昌太郎、平川克哉ほか消化管穿孔を来したChurg-Strauss症候群（アレルギー性肉芽腫性血管炎）の1例胃と腸 1997 ; 32 (9) : 1257-1264
- 97) 山田大作、富永春海、小関真理 アレルギー性肉芽腫性血管炎による小腸穿孔の1例日本臨床外科学会雑誌 2011 ; 72 (8) : 2035-2041
- 98) 碓井彰大、坂田治人、阿久津泰典、西森孝典、加野将之、松原久裕 アレルギー性肉芽腫性血管炎による小腸穿孔の1例日本臨床外科学会雑誌 2008 ; 69 (12) : 3168-3172
- 99) 瀬上航平、櫻井文、野田顕義、片山真史、諏訪敏之、榎本武治ほか Churg-Strauss症候群に合併した空腸穿孔の1例日本腹部救急医学会雑誌 2007 ; 27 (7) : 997-1000
- 100) 金良昌、星野清、水島豊、加藤弘巳、坂本隆、矢野三郎 消化管穿孔を合併したアレルギー性肉芽腫性血管炎（AGA）症例の臨床的検討 アレルギー 1989 ; 38 (10) : 1173-1179
- 101) 服部正嗣、大河内治、川瀬久、宇野泰朗、佐藤雄介、武田重臣ほか Wegener肉芽腫症治療中に下行結腸穿孔を来した1例日本消化器外科学会雑誌 2011 ; 44 (12) : 1618-1623
- 102) Shaikh FM, Sabu CB, Peirce TH, Naqvi SA Extensive intestinal ischemic necrosis in Wegener's granulomatosis *Gut* 2006 ; 55 (9) : 1003-1010
- 103) Storesund B, Gran JT, Koldingsnes W Severe intestinal involvement in Wegener's granulomatosis: Report of two cases and review of the literature *British J. Rheumatol.* 1998 ; 37 (4) : 387-390
- 104) 和倉大輔、米田雅子、小谷卓矢、江頭由太郎、永井孝治、庄田武司ほか 消化管潰瘍で発症し、急速進行性腎炎と多発肺結節を伴った治療抵抗性ANCA関連血管炎の1例 *Japan. J. Clin. Immunol.* 2010 ; 33 (1) : 31-36
- 105) 辻村崇浩、伏見尚子、津田守 肺限局性病変切除から6年後に全身性病変に進展したWegener肉芽腫症の1剖検例 病理と臨床 1991 ; 9 (7) : 939-943
- 106) 外間昭、岸本一人、金城福則、藤田次郎 ANCA関連血管炎の病因・病理、診断・治療 ANCA関連血管炎の臓器障害 ANCA関連血管炎の消化管病変 日本臨床 2013 ; 71 (増1) : 347-350
- 107) 別府孝浩、松井敏幸、平井郁仁、矢野豊、高津典孝、佐藤祐邦ほか 全身疾患で認められる小腸潰瘍 *Modern Physician* 2012 ; 32 (7) : 861-866
- 108) 山下一也、小林祥泰、飯島猷一、山内康平、恒松徳五郎 虫垂壁標本より診断確定したアレルギー性肉芽腫性血管炎の1例リウマチ科 1990 ; 4 (1) : 100-103
- 109) Schneider A, Menzel J, Gaubitz M, Keller R, Luger N, Domschke W Colitis as the initial presentation of Wegener's granulomatosis *J. Intern. Med.* 1997 ; 242 (6) : 513-517

4.1 治療と関連した用語の定義と評価法

4.1.1 BVAS

バーミンガム血管炎活動性スコア (Birmingham vasculitis activity score ; BVAS) は、1994年にLuqmaniらによって発表され、今日最も使用される頻度の高い活動性指標である¹⁾。BVASは血管炎の主要症候に基づいて評価9項目が設定されており、簡便かつ実用的な指標であるが、北欧に多くみられるGPA (WG) について多数の項目があげられている。1997年および2007年にEUVASによって改訂され^{2, 3)}、JMAAVで使用された。このようなBVASが普及することで、早期診断が可能となる。このときから加わった「持続 (persistent)」では4週間以前より認められている項目である。「新規/増悪 (new/worse)」は4週間以内に新たに出現した項目を記載する。診断時、臨床経過の時間軸で認められる臨床徴候をすべてチェックできる点において血管炎の病態把握にも適している。

血管炎に起因する非特異的徴候は「全身症状」であげられている。「持続」と「新規/増悪」の点数がもともと低く、点数があまり変わらないことは、治療に反応がよいことと関連しているかもしれない。BVAS点数は低い、むしろ血管炎の診断のきっかけになることも多いので、熟知することが重要である。わが国では腎限局型や腎肺型の頻度

が高く、いわゆるRPGNが多い。腎病変の項目は総点数が12点と他の項目に比して高く、血清Cr濃度の上昇が著しいだけでも8点になる。一方、血尿も赤血球1視野10個を超えて認め、尿蛋白が1日0.2gを超えて認める場合でも10点となる。BVASで胸部の項目は最大総数6点である。浸潤影は4点であるが、その読影が難しい。ANCA陽性の間質性肺炎などの病変との関連性が明確でない。

治療開始時の活動性評価のみならず治療効果の評価にも、BVASが使用されている。治療の前後の総合点数、あるいは特定臓器項目の点数を算出し、統計的に解析をする。治療開始後の活動性をBVASの総合点数で評価した場合、各項目の最高点数が異なること、障害の回復度は各臓器によって異なる可能性があることから、一概に総合点数での比較で、治療の優劣を決めることはできないと考えられる。そのため治療法の比較を目的とした報告の多くは、初診時の血管炎活動性の評価と観察期間終了時の寛解率を比較する程度にとどめられていることが多い^{3, 4)}。さらに2008年にはBVAS version3が発表されている (表4.1)⁵⁾。

第4章 治療法

表4.1 Birminham Vasculitis Activity Score (Version 3)

患者氏名：	生年月日：	合計：
評価者氏名：	評価日：	
血管炎に起因する項目のみ○にチェックして下さい。臓器別評価に合致する項目がなければ、「なし」にチェックして下さい。		もし、異常症状が血管炎症状の持続による（過去4週間に活動性血管炎に新しい症状・所見を認めない/症状・所見の増悪を認めない）場合には、右下の持続性疾患の○にチェックして下さい。
今回は、この患者の最初の評価ですか？ はい ○ いいえ ○		
	なし 活動性あり 活動性の点数	なし 活動性あり 活動性の点数
1. 全身症状	○ 最高 3	6. 心血管病変
筋肉痛	○ 1	脈拍の消失
関節痛/関節炎	○ 1	心弁膜症
発熱（38℃以上）	○ 2	心外膜炎
体重減少（2Kg以上）	○ 2	狭心痛
2. 皮膚病変	○ 最高 6	心筋症
梗塞	○ 2	うっ血性心不全
紫斑	○ 2	7. 腹部病変
潰瘍	○ 4	腹膜炎
壊疽	○ 6	血性下痢
他の皮膚症状	○ 2	虚血による腹痛
3. 粘膜/眼病変	○ 最高 6	8. 腎病変
口腔潰瘍	○ 2	高血圧
陰部潰瘍	○ 1	蛋白尿 > 1+
唾液腺あるは涙腺炎	○ 4	血尿 ≥10RBCs/hpf
明らかな眼球突出	○ 4	血清クレアチニン値 1.4~2.7.9 mg/dL*
強膜炎/上強膜炎	○ 2	血清クレアチニン値 2.8~5.69 mg/dL*
結膜炎/眼瞼炎/角膜炎	○ 1	血清クレアチニン値 ≥5.7 mg/dL*
霧視	○ 3	血清クレアチニン値の増加 >30% または、
突然の視力低下	○ 6	クレアチニン・クリアランスの低下 >25%
ブドウ膜炎	○ 6	*印は初めての評価の際に記載する
網膜の病変（血管炎、血栓症、滲出物、出血）	○ 6	9. 神経病変
4. 耳鼻咽喉部病変	○ 最高 6	頭痛
血性鼻排出物/痂皮/潰瘍/肉芽	○ 4	髄膜炎
副鼻腔病変	○ 2	器質性錯乱
声門下狭窄	○ 6	痙攣（高血圧性でない）
伝音性難聴	○ 3	脳血管障害
感音性難聴	○ 6	脊髄病変
5. 胸部病変	○ 最高 6	末梢神経障害（知覚）
喘鳴	○ 2	多発性単神経炎
結節または空洞	○ 3	10. その他
胸水/胸膜炎	○ 4	a.
浸潤像	○ 4	b.
気管支内病変	○ 4	c.
多量の咯血/肺胞内出血	○ 6	d.
呼吸不全	○ 6	
		持続性病変のみ記載する： (すべての異常が持続性病変の際には右の□に チェックする)

参考文献

- Version 1: Luqmani RA, et al. (1994). "Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis" QJM 87 (11) : 671-8.
 Version 2: Luqmani RA, et al. (1997). Disease assessment and management of the vasculitides. Bailleres lin Rheumatol 11(2) : 423-46.
 Version 3: Mukhtyar C, et al. (2008). "Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). Ann Rheum Dis. 2009;68:1827-32.

BVASの計算は、"BVAS Calculator-v3" http://www.epsnetwork.co.uk/BVAS/bvas_flow.html にて可能である。

4.1.2 VDI

中小型血管炎の予後を考えると、生命予後（生存率）や臓器予後（透析移行など）が考えられる。臓器予後は、①血管炎自体による臓器障害、および、②血管炎に対する治療に起因する合併症（感染症、圧迫骨折など）による臓器障害に関して、非可逆的病変として、症状や状態が3カ月以上持続する際に、11臓器について点数化する。

BVASは血管炎の活動性を示すが、血管炎障害指標（vasculitis damage index ; VDI）（表4.2）は非可逆的なダメージを示し、VDI点数は変化がないか増加するかどちらからであり、減少することはない^{3, 6, 7)}。関節リウマチの治療を例にあげれば、関節リウマチの活動性を示すDAS28がBVASであり、VDIは関節リウマチのX線変化の

表4.2 VDI

VDIは、臓器の障害を血管炎の発症時から記載する。血管炎発症前の障害は記載しない。血管炎の活動性（BVAS）と異なり、臓器の非可逆的な障害を記載するため、点数は改善しない。初発の症例のVDIは0である。(a) 3カ月以上継続する障害を点数化する。(b) VDIの点数は不変または増加し、改善することはない。

患者名： ID番号： 評価医師：
疾患名： 評価年月日：

項目	なし	あり
I. 筋骨格症状		
1. 明らかな筋萎縮、筋力低下		
2. 変形または骨ビランを伴った関節炎		
3. 脊椎圧迫骨折		
4. 無腐性骨壊死		
5. 感染性骨髄炎		
II. 皮膚症状		
1. 脱毛		
2. 皮膚潰瘍		
3. 口腔潰瘍		
III. 耳・鼻・咽喉頭症状		
1. 難聴		
2. 鼻閉・慢性鼻汁分泌・痂皮形成		
3. 鞍鼻・鼻中隔穿孔		
4. 慢性副鼻腔炎・X線による骨破壊所見		
5. 声門狭窄（未手術）		
6. 声門狭窄（手術後）		
IV. 呼吸器症状		
1. 肺高血圧		
2. 肺線維症/空洞所見		
3. 胸膜の線維化		
4. 肺梗塞		
5. 慢性気管支喘息		
6. 慢性呼吸不全		
7. 呼吸機能検査異常		
V. 循環器機能		
1. 狭心症・冠動脈バイパス		
2. 心筋梗塞		
3. 2回目の心筋梗塞		
4. 心筋症		
5. 心弁膜障害		
6. 心外膜炎		
7. 高血圧		
VI. 腎症状		
1. 予測または実測の糸球体濾過率（GFR）が50%未満		
2. 蛋白尿0.5g/日以上		
3. 腎不全末期		
VII. 消化管症状		
1. 腸管の梗塞		

項目	なし	あり
2. 腸間膜動脈循環不全・膵炎		
3. 慢性腹膜炎		
4. 食道狭窄・上部消化管の手術		
VIII. 末梢循環症状		
1. 一肢における脈の欠損		
2. 一肢における2回目の脈の欠損		
3. 二肢以上の脈の欠損		
4. 大血管の狭窄		
5. 間欠性跛行・上肢運動に伴う虚血症状		
6. 静脈血栓症		
7. 小さな部位の組織欠損		
8. 大きな部位の組織欠損		
9. 2回目の大きな部位の組織欠損		
IX. 眼症状		
1. 白内障		
2. 網脈病変		
3. 視神経萎縮		
4. 視力低下・複視		
5. 1眼の失明		
6. もう1眼の失明		
7. 眼窩の破壊		
X. 精神神経症状		
1. 認知障害		
2. 精神障害		
3. 痙攣		
4. 脳血管障害		
5. 2回目の脳血管障害		
6. 脳神経障害		
7. 末梢神経障害		
8. 横断性脊髄障害		
XI. その他の障害		
1. 早期閉経		
2. 骨髄障害		
3. 糖尿病		
4. 薬剤性による慢性的な血尿		
5. 悪性腫瘍		
6. その他の所見		
合計		

(www.vasculitis.org/より)

第4章 治療法

sharp scoreのような意味がある。BVASと異なって臓器別の点数化の比重の差異はない。実際の記載上の問題点として、①ある症状が血管炎の発病以前からあったのか、そうでないのか不明なことが多い。②慣れない記載者では多くの点数をつけやすい。③BVASと混同して、VDI点数が

最終観察時に減少することが多いが、これは誤りである。発症初期の6カ月に多くはVDI点数2～4である。約5%はVDI点数0である。一般的にVDI>5は予後不良と考えられる。

VDIの定義

I 筋骨格症状

1. 明らかな筋萎縮、筋力低下：臨床所見による（脳血管障害に起因しない）
2. 変形または骨ビランを伴った関節炎：変形は臨床所見により、X線所見によって確認される（無腐性骨壊死を除外する）。骨ビランはX線所見によって確認される
3. 脊椎圧迫骨折：既往歴やX線所見で確認（無腐性骨壊死を除外する）
4. 無腐性骨壊死：血管炎発症後に適切なX線撮影方法にて証明される
5. 感染性骨髄炎：臨床所見で証明され、X線所見かつ/または細菌培養にて確認される

II 皮膚症状

1. 脱毛：臨床上記載され慢性的脱毛（かつらを必要とする）、不可逆性の癬痕病変はあってもなくてもよい
2. 皮膚潰瘍：有痛性皮膚潰瘍。静脈血栓症に起因するものを除外すること
3. 口腔潰瘍：治療を必要とした再発性潰瘍または口腔潰瘍

III 耳・鼻・咽喉頭症状

1. 難聴：中耳の病変や聴神経/蝸牛の障害に起因する難聴、オーディオメトリによって確認することが望ましい
2. 鼻閉・慢性鼻汁分泌・痂皮形成：鼻からの呼吸障害、かつ/または膿汁分泌、かつ/または殻皮形成。多くは鼻洗浄を必要とする
3. 鞍鼻・鼻中隔穿孔：鞍鼻、かつ/または、鼻中隔の穿孔
4. 慢性副鼻腔炎・X線による骨破壊所見：副鼻腔の疼痛を伴った慢性鼻汁分泌、かつ/または骨の破壊を伴った、または伴わないX線により確認される副鼻腔炎
5. 声門狭窄（未手術）：持続する嚙声、かつ/または嗝嚙、内視鏡かつ/またはX線にて確認することが望ましい
6. 声門狭窄（手術後）：耳鼻科医の確認による

IV 呼吸器症状

1. 肺高血圧：右室の拡大または、肺性2音の亢進（正しくは心機能検査によって確認される）
2. 肺線維症/空洞所見：症候とX線所見による（適切な検査で確認する）。肺切除が必要な患者も含める
3. 胸膜の線維化：胸部X線による
4. 肺梗塞：胸部X線または呼吸機能/肺血流シンチによる
5. 慢性気管支喘息：著明な可逆的気道狭窄
6. 慢性呼吸不全：著明な呼吸困難症状、かつ/またはX線上または呼吸機能上重篤な所見のない呼吸促迫
7. 呼吸機能検査異常：1秒量または肺活量が70%以下、または、拡散能は70%以下

V 循環器機能

1. 狭心性・冠動脈バイパス：病歴による、少なくとも心電図の変化によって確認する
2. 心筋梗塞：血管炎発症後からの病歴による、少なくとも心電図の変化によって確認する、または心由来酵素の上昇
3. 2回目の心筋梗塞：1回目の心筋梗塞から少なくとも3カ月後
4. 心筋症：慢性心機能不全、臨床症状の記載または適切な検査による
5. 心弁膜障害：明らかな拡張期または収縮期雑音、正しくは心機能検査によって確認される
6. 心外膜炎：少なくとも3カ月以上続く心外膜炎または収縮性心外膜炎による症状、または心外膜石開術
7. 高血圧：拡張期血圧>95 mmHgまたは降圧剤使用を必要とする

VI 腎症状

1. 予測または実測GFRが50%未満：それぞれの施設の計測法による
2. 蛋白尿0.5g/日以上：それぞれの施設の計測法による
3. 腎不全末期：透析にもかかわらず3カ月以上続く腎不全、または腎移植

VII 消化管症状

1. 腸管の梗塞：血管炎発症後に起こった十二指腸・胆嚢・脾または肝の梗塞または切除
2. 腸間膜動脈循環不全・脾炎：血管造影や酵素上昇にて確認される典型的な腹痛
3. 慢性腹膜炎：臨床所見から確認される典型的な腹痛と腹膜刺激症状
4. 食道狭窄・上部消化管の手術：食道狭窄は内視鏡またはX線によって確認され、上部消化管手術は血管炎発症後による

VIII 末梢循環症状

1. 一肢における脈の欠損：臨床症状から確認される
2. 一肢における2回目の脈の欠損：一肢による。第1回目から3カ月以上経ている

3. 二肢以上の脈の欠損：臨床で検出される。少なくとも二肢以上に及ぶ
4. 大血管の狭窄：ドプラー心超音波や血管造影によって確認された頸動脈や腎血管の狭窄
5. 間欠性跛行・上肢運動に伴う虚血症状：3カ月以上続く運動の伴う末梢大血管による虚血性疼痛
6. 静脈血栓症：持続する腫脹、潰瘍、または、臨床上の静脈うっ滞
7. 小さな部位の組織欠損：血管炎発症後の指尖欠損
8. 大きな部位の組織欠損：血管炎発症後の指趾や四肢の欠損、外科切除を含む
9. 2回目の大きな部位の組織欠損：第1回目から3カ月以上経ること

IX 眼症状

1. 白内障：どちらかの瞳孔の混濁（白内障）、検眼鏡で確認される
2. 網膜病変：検眼鏡検査で確認される明らかな変化、視野欠損や失明
3. 視神経萎縮：検眼鏡検査で確認される
4. 視力低下・複視：神経麻痺によらない眼球運動障害、視力低下、複視または視野狭窄
5. 1眼の失明：1眼の完全な失明
6. もう1眼の失明：第1眼の失明から3カ月経ること
7. 眼窩の破壊：単純X線またはCTにて確認する

X 精神神経症状

1. 認知障害：記憶障害・計算障害・集中障害・会話、書字障害・行動障害。簡単な精神テスト、正式な精神認知試験による
2. 精神障害：精神障害のため日常生活における機能障害を起こす。妄想・聴覚や視覚の幻覚・錯乱・関連性の欠如・思考内容の貧困化・非倫理的思考。奇行・まとまりのない行動・緊張病性的行動
3. 痙攣：脳からの発作性放電のため、特徴的な間代性や強直性痙攣、または特定の行動異常が起こる。痙攣は治療が必要であり、3カ月以上経てダメージとして記載される
4. 脳血管障害：血管炎発症後、不全麻痺、力が入らないなどの病巣症状、悪性腫瘍以外の原因による外科切除
5. 2回目の脳血管障害：1回目より3カ月以上経る
6. 脳神経病変：視神経と感音性難聴を除いた脳神経障害
7. 末梢神経障害：運動または感覚障害を起こす
8. 横断性脊髄障害：膀胱・直腸の括約筋障害を伴う下肢の運動機能・感覚機能障害

XI その他の障害

1. 早期閉経：40歳未満に閉経が起こる
2. 骨髄障害：白血球減少（白血球 $<4,000/\mu\text{L}$ ）または血小板減少（血小板 $<14万/\mu\text{L}$ ）または貧血（ヘモグロビン $<10</math>dL）。骨髄穿刺にて確かめることが望ましい$
3. 糖尿病：治療を必要とする
4. 薬剤性による慢性的な血尿：持続性血尿、萎縮性膀胱。急性出血性膀胱炎は含まない。薬剤による副作用として評価される
5. 悪性腫瘍：病理学的検査による。異形成は含まれない
6. その他の所見：血管炎の発症後起こった患者または医師が重要と考えた障害や併発症

4.1.3 寛解の定義

寛解（remission）は、血管炎の活動性が消失したと定義される。「活動性」とは、血管炎だけでなく、GPAの肉芽種やEGPAの好酸球の組織浸潤などの他の炎症所見の活動性が無いことを意味する⁸⁾。EUVASの定義では、活動性血管炎に起因する疾患の活動性がなく、少なくとも1ヶ

月離れた2時点でBVAS=0であり、プレドニゾロンは減量過程にある。寛解中の患者は寛解を維持するために、少量の免疫抑制剤と経口プレドニゾロンを継続する必要がある（EUVAS：MYCYC clinical trial protocol European Vasculitis Study Group trial Ver 2, p8, 2007より）。

4.1.4 再燃の定義

再燃（relapse）は、活動性のある炎症に基づく、再発や新たな血管炎症状と定義される。Major relapseとMinor relapseがある。前者は、生命の危機や臓器不全の可能性になる再燃であり、後者は生命の危機や臓器不全の可能性

ならない再燃である（EUVAS：MYCYC clinical trial protocol European Vasculitis Study Group trial Ver 2, p18, 2007より）。

4.1.5. 難治性の定義

EUVASによるAVVの重症度分類では、難治性 (refractory) とは、ステロイドおよびCY治療に反応しない進行性の病変と定義される⁹⁾。

4.1 文献

- 1) Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al. Birmingham vasculitis activity score (BVAS) in systemic vasculitis. *QJ Med.* 1994; 87: 671-678.
- 2) Luqmani RA, Exley AR, Kitis GD, et al. Disease assessment and management of systemic vasculitides. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1997; 11: 423-446.
- 3) Flossmann O, Bacon P, de Groot K, Jayne D, Rasmussen N, Seo P, Westman K, Luqmani R. Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66 (3) : 283-292.
- 4) 湯村和子, 伊藤千春. ANCA関連血管炎の活動性と臓器傷害の評価. *脈管学会誌.* 2009; 49: 63-74.
- 5) Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, Flossmann O, Hall C, Hollywood J, Jayne D, Jones R, Lanyon P, Muir A, Scoot D, Young L, Luqmani RA. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) . *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1827-1832.
- 6) Exley AR, et al. Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitoides. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 371-380.
- 7) Luqmani L. Measuring disease activity and outcome in clinical study. *Cleveland Clin J Med.* 2002; 69: SII-100-102.
- 8) Hellmich B, et al. EULAR recommendation for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 605-617.
- 9) Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:310-317.

4.2 寛解導入療法

4.2.1 グローバルな現状

1) 重症度分類

AAVはいずれも肺および腎病変を伴う可能性があり、それらの重症度は患者の生命予後、機能的予後に影響を与える。EUVASが実施した複数の臨床試験結果から、患者を重症度別に分類し、治療法を選択することがEULAR recommendation¹⁾では推奨されている【推奨B】。表4.3

にEUVASによるAAVの重症度分類を示す。分類は罹患臓器の種類と臓器障害の重症度によって定義され、難治型は標準治療であるGC+CYにもかかわらず進行する疾患として定義される。これらの重症度分類は個々の患者において経過と共に変化する可能性があり、それに伴って、当然治療方針も変更する必要がある。

表4.3 EUVASによるAAVの重症度分類

重症度	定義
限局型 (Localized)	上・下気道病変以外の臓器病変、発熱などの全身症状を認めない病型
早期全身型 (Early systemic)	臓器機能あるいは生命に危険をおよぼす病変を伴わない全ての病型
全身型 (Generalized)	腎あるいは他の臓器機能に危険をおよぼす病変を伴う病型、腎病変では血清クレアチニン5.66mg/dl未満
重症型 (Severe)	腎不全または重要臓器の機能不全を伴う病型、腎病変では血清クレアチニン5.66mg/dl超
難治型 (Refractory)	副腎皮質ステロイドおよびCY治療に反応しない進行性の病型

文献¹⁾より引用

ほぼ同様な考え方に基づいた重症度分類が、BSRおよびBHRPガイドライン²⁾にも記載されている(表4.4)。EUVASによる重症度分類にANCA検査結果が加えられ、限局型および早期全身型の血清Crレベルも規定されている。さらに、これらの病型で典型的に使用される寛解導入

療法が記載され、寛解導入療法の免疫抑制効果はその患者の重症度を反映すると解説されている。米国の文献で使用される限局型GPAは、この分類では早期全身型・限局型に最も近いと考えられる。

表4.4 BSRおよびBHRPガイドラインにおける血管炎の重症度分類

臨床的病型	全身症状	典型的なANCA検査結果	重要臓器機能障害	血清クレアチニン(mg/dl)	寛解導入療法
限局型・早期全身型	あり	陽性または陰性	なし	<1.70	MTXまたはCY
全身型	あり	陽性	あり	<5.66	CY
重症型	あり	陽性	あり	>5.66	CY+血漿交換+メチルプレドニゾン

文献²⁾より引用

2) 治療プロトコール

世界的には特にEUVASを中心としたこれまでの様々な臨床研究結果から治療法の提案がなされている。最近ではこれらの研究結果をエビデンスとしてEULAR³⁾および

BSR⁴⁾から治療ガイドラインが提案されている。

前述の重症度分類の項(表4.3)に示した全身型を呈する血管炎では、経口GC(1mg/kg/day)に加えてCY(経口2mg/kg/dayまたは間歇静注15mg/kgを2-3週毎)

第4章 治療法

の併用が推奨されている【推奨A】。

経口CY (POCY) の場合は2mg/kg/day (最高で200mg/day) を3ヶ月間投与する。3か月で寛解に達しない場合は寛解に達するまで同量で継続する。寛解後は1.5mg/kg/dayに減量する。CYの総投与期間は6カ月を超えないようにする。3カ月の寛解療法後(寛解が遅れた場合は3-6カ月以内)は維持療法へ移行する。感染症のリスクの低減のため白血球数4,000/ μ l以上または好中球数2,000/ μ l以上を維持するよう投与量を調整する【推奨B】。年齢や腎機能によって投与量の調整も必要である【推奨B】。POCY療法のモニタリングについては次々項に委ねる。

CYを間歇静注で用いる場合(IVCY)は15mg/kgが標準投与量となり、年齢・腎機能に応じて調整するが1回投与量が1,500mgを超えないようにする。投与前後に十分な補液または十分な飲水を指示することが望ましい。最初の3回は2週ごとに行い、その後は3週おきに行う。最近の実地診療では3-6カ月で維持療法への移行が検討されているが、十分な寛解導入を目的とすれば6カ月間の治療が行われている。IVCY療法のモニタリングについては次々項に委ねる。

最近の報告では、IVCYはPOCYと比較し同等の寛解導入率を保ちつつ感染症死や白血球減少の発生を減少させるとされている⁹⁾。感染症は原発性血管炎患者における早期死亡の主要な原因の一つであり、高齢者や腎機能障害、白血球減少などが危険因子となる。

これらのプロトコルにより、3カ月で80%程度、6カ月で90%の寛解導入が期待できる⁷⁾。

経口GCについてもEUVASの臨床研究の投与プロトコルに基づいて投与1週後から減量を開始するプロトコルが提案されている(次項参照)⁷⁾【推奨A】。ステロイドパルス療法については、特にIVCYの際に嘔気の予防・免疫抑制の観点から用いられる。初回IVCY前にメチルプレドニゾン500mgの投与、2回目のIVCY前にメチルプレドニゾン250mgの投与を行うプロトコルが用いられる¹⁰⁾【推奨A】。ステロイドパルス療法を併用する際は、経口GCの初回投与量を減量する【推奨C】。またステロイドパルス療法は重症の血管炎、特に急速進行性糸球体腎炎(RPGN)を呈した際にしばしば用いられる【推奨B】。

臓器限局型または早期全身型に対する初期治療には、メトトレキサート(methotrexate: MTX)(15mg/週から増

量し最大20-25mg/週)と副腎皮質ステロイドの併用が推奨されている【推奨A】。これらのプロトコルは寛解導入療法におけるCYとMTXの有用性比較試験であるNORAM研究に基づいて設定されている⁶⁾。寛解率については同等性が示されているが、再燃や全身型へ移行する可能性がある。限局型においても重篤な後遺症の残存が懸念される場合はCYを使用すべきである【推奨C】。MTXを使用する際は毒性を減じるため常用量の葉酸を併用する。治療前にはfull blood count (FBC)、腎機能、肝機能、胸部レントゲンなどの検査の評価が必要である。血清Cr150 μ mol/L (1.70mg/dL)以上の腎機能障害を伴う患者では投与を避ける。投与量の調整中は1回/2週の頻度でFBCのチェックを行い、投与量の固定後は1回/月の頻度でのFBCのチェックを行う。肝機能は血液検査をするたびに、腎機能検査も半年に1回以上は行う。詳細についてはBSR治療ガイドラインのMTXモニタリングに記載されている¹¹⁾。

重篤な腎障害(血清Cr \geq 500 μ mol/L (5.66mg/dL))を認める場合【推奨A】や肺胞出血などの生命にかかわる重篤な臓器障害を合併する場合【推奨C】はGCとCYに加え、血漿交換療法(2週間以内に4Lを7回)を併用する。最近の報告では、重篤な腎機能障害患者に対する血漿交換療法の併用により腎予後は改善しているが生命予後の改善はなかったとされている⁸⁾。腎以外にも肺胞出血などの重篤な臓器障害を呈した場合も血漿交換療法の併用が推奨される【推奨C】。血漿交換療法とステロイドパルス療法の併用療法は確立された治療法ではないが広く使用されている。CYが使用できない患者や難治例に対しては、最近リツキシマブの有効性が報告されている。最近の臨床研究ではリツキシマブも初回の寛解導入療法の選択肢の一つとして挙げられており、今後標準的寛解導入療法の選択肢となる可能性がある。他の代替薬としてMTX、AZA、LEF、MMFなどが使用されているが、MTX以外には寛解導入療法に関する確立したエビデンスはない。

これらの治療ガイドラインは無作為割り付け対照試験(randomized controlled trial, RCT)を中心としたデータに基づいて作成されているため対象症例は80歳未満である。また多くの研究でPR3-ANCA陽性患者、GPA患者の割合が多い。わが国では疾患比率としてGPAよりも顕微鏡的多発血管炎が圧倒的に多く、また80歳以上の高齢者で

の発症が稀ではないこともあり、これらのガイドラインの我が国の患者への適用については慎重を要する。

3) GC減量のプロトコール

グローバルにおいてもGCの減量方法には複数の考え方があり、血清Cr5.66mg/dL以下の全身型血管炎に対する寛解導入後の維持療法を検討したCYCAZAREM¹³⁾では、PSLを1mg/kg/日から開始し、1週間ごとに0.75、0.5、0.4mg/kgと減量し、以後漸減するプロトコールが用いられた【推奨度A】。CYCAZAREMの患者内訳はGPA61%、MPA39%、PR-3ANCA陽性57%、MPO-ANCA陽性37%、腎症94%、耳鼻咽喉領域[ear, nose, throat (region) : ENT]病変50%、肺病変55%であり、平均年齢58歳(20-77歳)であった。このプロトコールによる治療により3か月までに77%、3ヶ月から6か月までの間に16%が寛解に至っており、再発率はAZA維持療法群15.5%、CYC維持療法群13.7%であった。2009年EULAR recommendation¹⁶⁾では、最初の1か月はGC初期高用量を維持し、3ヶ月以内でPSL15mg/日未満に減量すべきではないと記されている【推奨度C】。PSL20mg/日以上との投与期間が2.75か月未満の患者群で有意に再発率が高かった報告¹⁴⁾などに基づいたrecommendationと考えられる。また、最近発表されたGCの減量速度および維持療法に関するメタアナリシスでは、GC維持療法群に比較して早期減量群の再燃リスクが高いことが報告された¹⁷⁾。このように、GC減量速度および維持療法に関しては、まだコンセンサスが得られていない。これらの海外プロトコールはいずれも免疫抑制薬併用が原則であり、GC単独治療による減量プロトコールを示すものではない。わが国のMPO-ANCA型MPAを対象とした後ろ向きコホート研究では、維持療法中のPSLの減量速度が0.8mg/月より速い群は、それより遅い群に比較し12.6倍再燃しやすいことが示されている¹⁸⁾。【推奨度C】

4) CY投与量の調整

(1) 経口CY

2007年BSR, BHPRガイドライン¹⁹⁾では、寛解導入として内服CY 2mg/kg/dayを最低3か月継続することが推奨されているが、好中球減少症を避けるため、年齢60歳以上

は25%、75歳以上は50%減量すべきである^{19, 20)}【推奨度B】。full blood count (FBC) を最初の1か月は毎週、2か月目と3か月目は2週間毎、その後は毎月チェックする。白血球4000/ μ L未満、好中球2000/ μ L未満に減少した場合は経口CYを一時的に中止する。白血球数が回復したら少なくとも25mg減量して再開し、その後4週間は毎週検査する。重篤な白血球減少/好中球減少(白血球1000/ μ L未満、好中球500/ μ L未満)あるいは遷延する白血球減少/好中球減少(白血球4000/ μ L未満、好中球2000/ μ L未満が2週間以上)をきたした場合には経口CYを中止し、白血球数回復後に50mg/日で再開して、白血球数が許容範囲内であれば、1週間毎に目標量まで増量する。白血球6000/ μ L未満でかつ以前に比して2000/ μ L以上低下した場合には25%減量する¹⁹⁾【推奨度D】。

(2) IVCY

末梢血検査はIVCY当日あるいは前日に実施する。IVCY施行前に白血球4000/ μ L未満、好中球2000/ μ L未満である場合には、IVCYを延期し、毎週末梢血検査を実施して、白血球4000/ μ L以上でかつ好中球2000/ μ L以上になったら25%減量して再開する。その後に白血球減少/好中球減少をきたした場合には、同様な方法で減量する。最初のIVCY10日後から次のIVCYまでの間に末梢血検査をチェックする。白血球nadir3000未満、好中球nadir1500未満の場合には、次のIVCY直前の白血球4000/ μ L以上でかつ好中球2000/ μ L以上であっても以下のような減量をする。

ア) 白血球nadir1000-2000/ μ Lあるいは好中球500-1000/ μ Lの場合には前回量の40%減量する。

イ) 白血球nadir2000-3000/ μ Lあるいは好中球1000-1500/ μ Lの場合には前回量の20%減量する。【推奨度B】。

CY投与量、投与間隔の調整を必要としなかった場合、その後は末梢血検査をIVCY当日あるいは前日にチェックする。調整を必要とした場合、末梢血検査は10日後にも実施すべきである。腎機能をIVCY当日あるいは前日に測定し用量調整する。年齢、腎機能による減量方法を表4.5に示す^{19, 20)}【推奨度C】。

表4.5 年齢と腎機能によるIVCY用量調節

年齢 (歳)	血清クレアチニン 150-300 μ mol/L 1.7-3.4mg/dL	血清クレアチニン 300-500 μ mol/L 3.4-5.7mg/dL
60未満	15mg/kg/pulse	12.5mg/kg/pulse
60以上70未満	12.5mg/kg/pulse	10mg/kg/pulse
70以上	10mg/kg/pulse	7.5mg/kg/pulse

文献1, 2) より一部改変

4.2.2 JMAAVプロトコール

1) 重症度分類

各症例の重症度および病型を表4.6に基づいて分類する。その際に表4.7を用いて臓器障害の有無を判定する。

2) 治療プロトコール (RPGNを除く)

寛解導入療法 (初期治療)

各症例の重症度分類に基づいて治療プロトコールを選択し、3～6ヶ月を要して治療する。

(1) 軽症例

表4.6の腎限局型、肺線維症型、その他の型は次のプロトコールで治療する。

- PSL 0.3～0.6mg/kg/日 (15～30mg/日) 経口投与する。
- 免疫抑制薬の経口CYまたはAZAは0.5～1.5mg/kg/日 (25～100mg/日) を適宜併用する

(2) 重症例

表4.6の全身性血管炎型、肺腎型は次のプロトコールで治療する。

- ステロイドパルス療法 (methylprednisolone 0.5～1.0g/日) × 3日間、あるいはPSL 0.6～1.0mg/kg/日 (40～60mg/日) 経口を投与する。また、4週以内にIVCY 0.5～0.75g/m²または経口CY 0.5～2.0mg/kg/日 (50～100mg/日) の投与を開始し、併用療法を行う。なお、腎機能障害 (血清Cr \geq 1.8mg/dL) 時や75歳以上の高齢者では、IVCY、経口のCYの投与量を75～50%に減量する。ステロイドパルス療法は上記のPSL経口投与量に準ずる。PSL 40～60mg/日の初期投与量を1ヶ月以上続け、以降病状に応じて漸減する。IVCYの投与間隔は、3～4週間とし、IVCYの総投与回数は3～6回とする。なお、IVCY投与2週間後の白血球数が3,500/ μ L以上を保つように、投与量を調節する。経口CY投与は3～6ヶ月とする。CYを服用できない症例ではAZAを1.0～2.0mg/kg/日 (50～100mg/日) 投与する。投与期間は6か月以上とする。

上記治療期間は感染症リスクが高いため、トリメトプリム

表4.6

分類	病型	備考
軽症例	腎限局型 肺線維症型 その他型	RPGN型は除外 肺出血型は除外 筋・関節型、軽症全身型 末梢神経炎型など
重症例	全身性血管炎型 肺腎型 RPGN型	3臓器以上の障害 限局性肺出血または広範囲間質性肺炎と腎炎の合併 血清Cr値が1ヶ月以内に2倍以上に増加
最重症例	びまん性肺出血型 腸管穿孔型、脾炎型 脳出血型 抗基底膜抗体併存陽性型 重症例の治療抵抗性症例	

臓器障害の定義は表4.7を参照のこと

表4.7 臓器障害の定義

臓器障害の種類	定義および解説
(a) 限局性肺出血	両側肺野の30%以下の肺出血陰影
(b) 広範囲間質性肺炎	PaO ₂ 60 Torr以下の呼吸不全を伴わず、両側肺野の30%以上の罹患面積を示す間質性肺炎
(c) 腎炎	臨床的に血清Crの上昇、GCrの低下を急速に示し、血尿/蛋白尿を認めるRPGN、または腎生検にて50%以上の広がりをもつ壊死性半月体形成性腎炎 AAV症例は高齢者に多いことを考えると、従来のRPGNの定義(数週間～数カ月の間に腎不全に至る症例)では不十分と考える。すなわち、高齢者で元来腎硬化症などを有している症例で、脱水などの要素が加わると、3カ月間で血清Cr値が2倍以上になることがある。したがって、血清Cr値が1カ月以内に2倍以上に増加する腎炎症例と定義した
(d) 心筋障害	新しい心筋梗塞、心膜炎、心筋炎などの存在を裏づける所見
(e) 神経障害	新しい脳出血・梗塞、多発性単神経炎、器質性意識障害などの存在
(f) 消化器	下血または便潜血強陽性を呈する、または膵臓壊死・肝機能異常を示す所見
(g) 皮膚病変	多発性の紫斑、または皮膚潰瘍の存在
(h) 耳鼻咽喉	急性中耳炎/内耳炎、出血性鼻炎、強膜炎/ブドウ膜炎/網膜炎/視神経炎など

(a)～(h)の項目を認めるときには、その臓器障害を認めることとする

／スルファメトキサゾール (trimethoprim/sulfamethoxazole : ST) 合剤 2錠/日を週2回、または1錠/日を連日予防的に投与する。

(3) 最重症例

表4.6のびまん性肺出血型、腸管穿孔型、膵炎型、脳出血型、抗基底膜抗体併存陽性型、重症例の治療抵抗性症例

は次のプロトコルで治療する。

- 重症例と同様に、IVCY/経口CYとPSL治療を施行する。それとともに血漿交換を行う。血漿交換は、2.0～3.0L×3日間を1クールとして施行する。血漿交換時には感染症リスクが高くなるので、ST合剤2錠/日を週2回または1錠/日を連日予防的に投与する。

寛解維持療法

寛解導入後は、PSL 10～5mg/日で再燃に注意して経過観察する。なお、血管の内腔狭窄および血栓形成に関し、抗凝固療法 [warfarin (ワルファリン) など]、血管拡張剤 [prostaglandin (プロスタグランジン) 製剤]、抗血小板剤 [dipyridamole (ジピリダモール) など] を投与する。

経口CY投与は投与後6ヶ月以内に中止するのが好ましいが、AZAに変更して投与継続するもの可である。

3) JMAAVの解析結果

この臨床試験では、重症度別に設定された寛解導入プロトコルに基づいて治療される約6カ月の寛解導入期間と、その後の12カ月の寛解維持療法期間にわたる、計18カ月の経過が観察された。患者登録期間は2004年7月1日～2006年9月30日で、17施設より52症例が登録され、2008年3月31日に試験が終了した²¹⁾。

除外基準に抵触して4例が除外され、計48例が解析された。男性は17名、女性は31名。年齢は26歳～79歳までにわたり、中央値は70歳であった。重症度別には最重症例2例、重症例23例、軽症例23例であった。病型を表4.8にまとめた。

表4.8 JMAAV解析対象の重症度別背景

重症度	型	n	年齢	性(男/女) (%男)	腎病変 n(%)	間質性肺炎 n(%)	BVAS 平均(SD)	MPO-ANCA (EU/mL) 平均(SD)	s-Cr (mg/dL) 平均(SD)
最重症型		2	66.5(62-71)	0/2(0)	2(100)	2(100)	11.5(12.0)	406.5(19.1)	3.70(1.90)
重症	全身型	23	67.6(56-76)	12/11(52.2)	23(100)	9(30.1)	15.3(9.0)	648.7(1112.9)	3.33(2.71)
	肺腎型	3	64.3(57-74)	3/0(100)	3(100)	2(66.7)	25.7(7.2)	522.7(78.2)	1.40(0.53)
軽度	RPGN	4	68.8(56-75)	1/3(25)	4(100)	4(100)	15.8(5.7)	448.5(353.0)	2.36(2.15)
		16	67.9(56-76)	8/8(50)	16(100)	3(18.8)	13.2(13.2)	722.4(1330.8)	3.93(2.91)
	腎限局型	23	65.7(26-79)	5/18(21.7)	11(47.8)	11(47.8)	9.2(8.2)	199.6(169.4)	0.96(0.67)
	肺限局型	4	59.3(45-69)	1/3(25)	4(100)	0(0)	14.3(7.9)	164.2(172.3)	1.78(1.14)
	その他型	4	66.3(57-75)	1/5(16.7)	0(0)	4(100)	3.3(3.1)	135.3(94.0)	0.61(0.18)
	15	67.4(26-79)	3/10(23.1)	9(60)	7(44)	10.3(9.0)	240.2(193.0)	0.87(0.43)	
総計		48	66.6(26-79)	17/31(35.4)	36(75)	22(45.8)	12.2(9.1)	423.4(801.6)	2.20(2.28)

第4章 治療法

最重症例では脳出血型1例と重症例の治療抵抗症例1例であった。重症例では全身性血管炎型3例、肺腎型4例、RPGN型16例であった。軽症例では腎限局型4例、肺線維症型4例、その他型15例であった。重症度別に行われた寛解導入療法の内訳を表4.9に示す。2例は寛解導入前に転院し脱落したため、以後の解析対象は46例であった。

46例中42例(91.3%)が寛解導入された。寛解導入時期は、治療6週間後が最も多く、肺腎型の軽症例でPSL 10mg+MTX 4mgで治療された1例を除くと、すべての症例は6カ月以内に寛解していた(図4.1)。

一方、寛解に至らなかった症例は、寛解導入療法中の急性期死亡3例[脳出血型1例、重症肺腎型1例(出血性脳梗塞)、その他型1例(急性呼吸促迫症候群<acute respiratory distress syndrome: ARDS>)]および末期腎不全(腎死)に移行した1例であった。

死因は治療開始3カ月以内は血管炎によるものが多く、それ以降は治療関連の日見感染症であった。Kaplan-Meier生命表法による推定生存率は、6カ月で94%、1年で89%であった(図4.2)。

治療開始前のBVAS点数は新規/増悪が12.2点、持続が3.0点であり、治療開始後は新規/増悪の急峻な低下が認められた。VDI点数は登録時2.1が最終観察時には3.1と上昇した。最終観察時のVDIは死亡例、最重症例/重症例、登録時のBVAS/持続高値群、非寛解群が、おのおの生存例、軽症例、BVAS/持続低値群、寛解群より高値であり、いずれも登録時より悪化した。血清MPO-ANCA値は、いずれの重症病型においても治療後に急速に低下した。平均の血清Crは治療後に減少したが、軽症型以外では、寛解導入療法後においても正常化しなかった(図4.3)。腎機能を温存するためのより有効な治療法の開発が必要と考えられた。

図4.1 累積寛解率

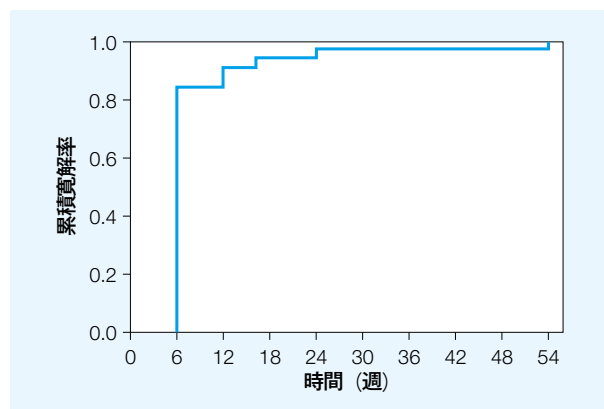


図4.2 解析対象48例のKaplan-Meier生命表法による推定生存率

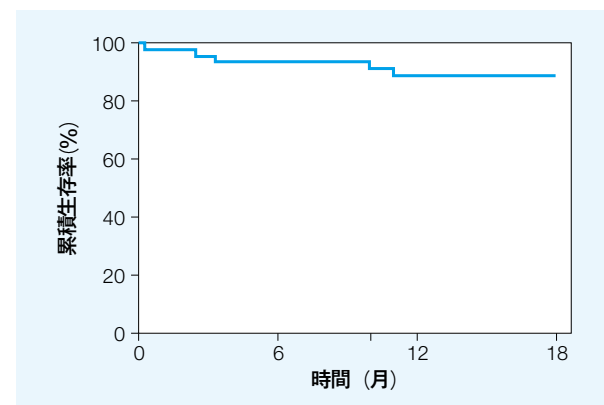


図4.3 重症度別血清Crの推移

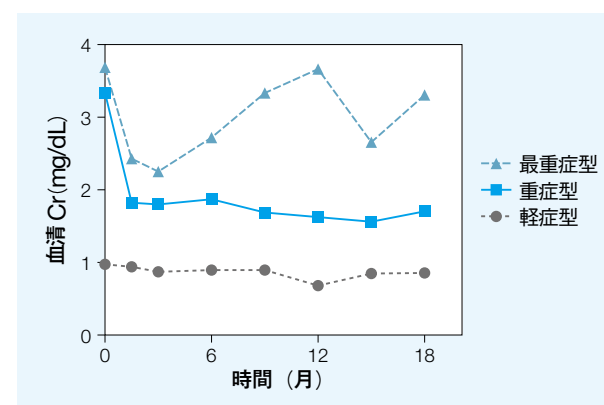


表4.9 病型別寛解導入療法の内訳

重症度	型	n	ステロイド トバルス	ステロイド 単独	IVCY (%)	経口CY	AZA- MTX	血漿交換	PSL平均 (mg/日)
最重症型		2	2	0	2(100)	0	0	1	50
重症	全身型	3	2	0	3(100)	0	0	0	55
	肺腎型	4	2	1	3(75)	0	0	0	39
	RPGN	16	9	6	9(56)	1	0	1	38
軽症	腎限局型	23	4	9	7(30)	3	0	0	33
	腎限局型	4	3	1	2(50)	0	0	0	46
	肺限局型	4	0	3	1(25)	0	0	0	27
	その他型	15	1	5	5(33)	2	2/1	0	37
総計		48							

4.2.2.1 RemIT-JAVの解析結果から

厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班では2009年4月より「抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究（Remission Induction Therapy in Japanese patients with ANCA-associated Vasculitides（RemIT-JAV）」を開始し、2010年12月までに156症例の登録を得た。これらの患者は、Wattsらのアルゴリズムに従って、EGPA14例、GPA33例、MPA78例、分類不能31例に分類された。

本研究に登録された患者に対する治療の有効性および安全性の詳細については現在解析中であるがこれまでに検討を行った内容について下記に記載する。

RemIT-JAVに登録された患者に対して行われた重症度別の治療を表4.10に示す。登録された患者は重症度分類では、限局型4例、早期全身型36例、全身型91例、重症型25例に分類された。いずれの群においても欧米での治療と比して免疫抑制剤の併用頻度が少ない。CYの併用率は31～50%であり、AZAの併用率は0～28%であった。これらのデータには、MPO-ANCA陽性・高齢患者が多く、腎

機能障害が高度である、などの特徴を持つ我が国の血管炎患者に対しては、免疫抑制剤併用が避けられている実態が反映されているのかもしれない。実際、臨床調査個人票を用いて行ったこれまでの検討でもMPAに対するCYの併用率は22%と低値であった²²⁾。

またそれぞれの群での投与GC投与量の推移をみても、欧米で行われている臨床研究での初期投与量・6か月時などと比較すると、初期投与量が少なく6か月時の投与量が多い、つまり減量速度が遅いのが我が国の実診療でのGC使用法であるといえる。我が国ではGCを完全に中止した症例が少ない点も、欧米との大きな違いであった。

これまで行った解析でも現行治療でほとんどの症例が寛解に到達していることから、現在の治療でも寛解というひとつの治療目標は達成しているといえる。今後は安全性や再燃を評価に加えて、現行で行われている治療の評価を行い我が国の患者に適した治療を確立することが必要である。

表4.10

	限局型（4例）	早期全身型（36例）	全身型（91例）	重症型（25例）
疾患分類	GPA 4例	EGPA 1例、GPA 5例、MPA 15例、分類不能 15例	EGPA 13例、GPA 18例、MPA 47例、分類不能 13例	GPA 6例、MPA 16例、分類不能 3例
性別	女性 1例：男性 3例	女性 23例：男性 13例	女性 57例、男性 34例	女性 14例：男性 11例
年齢（中央値）	61歳	71歳	70歳	74歳
血清Cr（中央値）（mg/dl）	0.88	0.81	0.89	4.15
最大PSL量（中央値）（mg/day）	30	40	40	40
最大PSL量（中央値）（mg/kg/day）	0.47	0.74	0.87	0.73
CY併用	2例 50%	12例 34%	28例 31%	12例 48%
AZA併用	0例	10例 28%	10例 11%	4例 16%
3か月時PSL量（中央値）（mg/day）	15	17.5	17.75	17.5
6か月時PSL量（中央値）（mg/day）	8.5	10	12.5	10
12か月時PSL量（中央値）（mg/day）	5	5	9	7.5
18か月時PSL量（中央値）（mg/day）	5	5	7	7.5
その他の免疫抑制薬	MTX1例	MZR4例	MZR 5例、MTX 2例、CyA・MMF・TAC各1例	MZR 1例

CyA: cyclosporin A, TAC: tacrolimus

4.2.3 RPGNの治療

ANCA関連血管炎の治療は、欧米のGPA (Wegener's) を中心とした治療成績から、副腎皮質ステロイド+CYによる初期治療が基本とされ、その後のEUVASを中心とした前向き比較臨床試験の結果²³⁻²⁶⁾により、治療法として確立している。これらのヨーロッパでの検討はGPA症例が過半数(全体の85%)で日本と大きく異なる。免疫抑制療法の初期治療として副腎皮質ステロイド+CYにより、寛解率は90%である。腎機能障害の軽度な軽症例については、免疫抑制薬の中でCYとMTXの効果は同程度とされている²⁶⁾。一方、わが国では、高齢者主体のMPO-ANCA陽性のMPAがAAV症例の90%以上を占め、その全例に副腎皮質ステロイド+CYの初期治療を行うと、日和見感染による死亡例が多発することから、初期治療方針としてはステロイド単独の治療法が強調されてきた^{27) 28)}。表4.11にわが国のRPGN症例の初期治療法を1998年以前に治療の行われたA群、1999年～2001年のわが国のRPGNの全国調査の集計を行い、わが国の治療成績や治療法の議論が活発におこなわれていた時期の症例であるB群、2002年にわが国のRPGNの診療指針第1版²⁹⁾が公表された後の症例であるC群に分けまとめた。近年の早期発見の効果、疾患に対する理解、治療法の進歩により、免疫抑制療法を全く受けな

いで経過観察される症例は減少した。病型別では最も症例数の多いMPO-ANCA陽性RPGNでは、経口ステロイド(以下OCS)単独あるいは、OCS+ステロイドパルス(以下MP)療法を行い、免疫抑制薬を初期には使用しない症例が全体の76.9%を占めていた。一方、OCS+MP療法に加え免疫抑制薬を投与する、強力な免疫抑制療法を選択される患者も増加しており、症例により治療法選択が行われている。現在のRPGNの診療指針にも示されている、初期治療方針でも、70歳未満で臨床重症度ⅢまたはⅣ群の患者のみで初期治療でのMP+OCS+CYが推奨されているに過ぎない。さらにOCSの初期治療における投与量は体重あたり0.71mg/kg/dayまで減少していた。その結果、表4.12に示したごとく、ANCA関連血管炎において、治療法も加味した予後へ有意な影響を与える因子を検討すると、生命予後については、年齢、肺病変の有無、治療開始時腎機能に加え、体重あたりOCS>0.8mg/kg/dayにおいて有意に生命予後が不良であることがわかった。また腎予後については、治療開始時腎機能、ANCAに加え抗GBM抗体が同時陽性であることが有意な腎予後不良因子であるが、CYCを投与することは腎予後を有意に改善させることが明らかとなった。

表4.11 (A) 急速進行性腎炎症候群における初期治療法(全体)

	1998年以前		1999～2001年		2002年以降		全体	
ステロイド免疫抑制薬とも無し	90	12.23%	19	6.23%	26	4.79%	135	8.52%
経口ステロイドのみ	138	18.75%	57	18.69%	128	23.57%	323	20.39%
ステロイドパルス療法+経口ステロイド	360	48.91%	153	50.16%	278	51.20%	791	49.94%
免疫抑制薬+経口ステロイド	58	7.88%	33	10.82%	25	4.60%	116	7.32%
免疫抑制薬+ステロイドパルス+経口ステ	87	11.82%	43	14.10%	86	15.84%	216	13.64%
免疫抑制薬のみ	3	0.41%	0	0.00%	0	0.00%	3	0.19%

(B) MPO-ANCA型急速進行性腎炎症候群における初期治療法

	1998年以前		1999～2001年		2002年以降		全体	
ステロイド免疫抑制薬とも無し	28	7.69%	5	2.91%	10	2.66%	43	4.71%
経口ステロイドのみ	70	19.23%	28	16.28%	91	24.20%	189	20.72%
ステロイドパルス療法+経口ステロイド	186	51.10%	93	54.07%	198	52.66%	477	52.30%
免疫抑制薬+経口ステロイド	33	9.07%	18	10.47%	18	4.79%	69	7.57%
免疫抑制薬+ステロイドパルス+経口ステ	45	12.36%	28	16.28%	59	15.69%	132	14.47%
免疫抑制薬のみ	2	0.55%	0	0.00%	0	0.00%	2	0.22%

体重あたり初期PSL量 (mg/kg/日) 0.85[▽] (0.400) 0.77[▽] (0.307) 0.71[▽] (0.279) 0.78[▽] (0.342)
A群とC群間: p<0.05

表4.12 多変量解析 (COX比例ハザードモデル、ステップワイズ法) による死亡、腎死に影響を与える因子 (Forward selection method, critical Fin =0.05/Fout = 0.1)

予後因子	死亡			p
	HR	(95% CI)		
年齢 (対照: 59歳以下)				
60-69歳	2.284	(1.383 - 3.772)		0.001
70歳以上	4.286	(2.649 - 6.936)		0.000
血清CRP値 (対照: <2.6mg/dl)				
2.6-10mg/dl	0.776	(0.538 - 1.120)		0.176
>10mg/dl	1.315	(0.886 - 1.951)		0.175
肺病変 (対照: 無)	2.169	(1.508 - 3.119)		0.000
血清クレアチニン値 (対照: <3mg/dl)				
3-6mg/dl	2.250	(1.474 - 3.434)		0.000
>6mg/dl	2.492	(1.636 - 3.797)		0.000
初期プレドニゾン投与量 (対照: <0.6mg/kg/日)				
0.6-0.8mg/kg/日	1.555	(0.996 - 2.429)		0.052
0.8-1.0mg/kg/日	1.645	(1.005 - 2.692)		0.048
>1.0mg/kg/日	2.132	(1.296 - 3.506)		0.003
Other variables considered: 性別、ANCAサブクラス、CY投与				
予後因子	腎死			p
	HR	(95% CI)		
血清クレアチニン値 (対照: <3mg/dl)				
3-6mg/dl	2.811	(1.595 - 4.957)		0.000
>6mg/dl	11.513	(6.827 - 19.416)		0.000
ANCAサブクラス (対照: PR3-ANCA単独)				
ANCA共陽性	2.891	(0.788 - 10.611)		0.110
MPO-ANCA単独	2.224	(0.699 - 7.077)		0.176
ANCA+抗GBM抗体	5.403	(1.474 - 19.806)		0.011
CY投与 (対照: 非投与)				
CY	0.683	(0.474 - 0.986)		0.042
Other variables considered: 年齢、性別、血清CRP値、肺病変、初期プレドニゾン投与量				

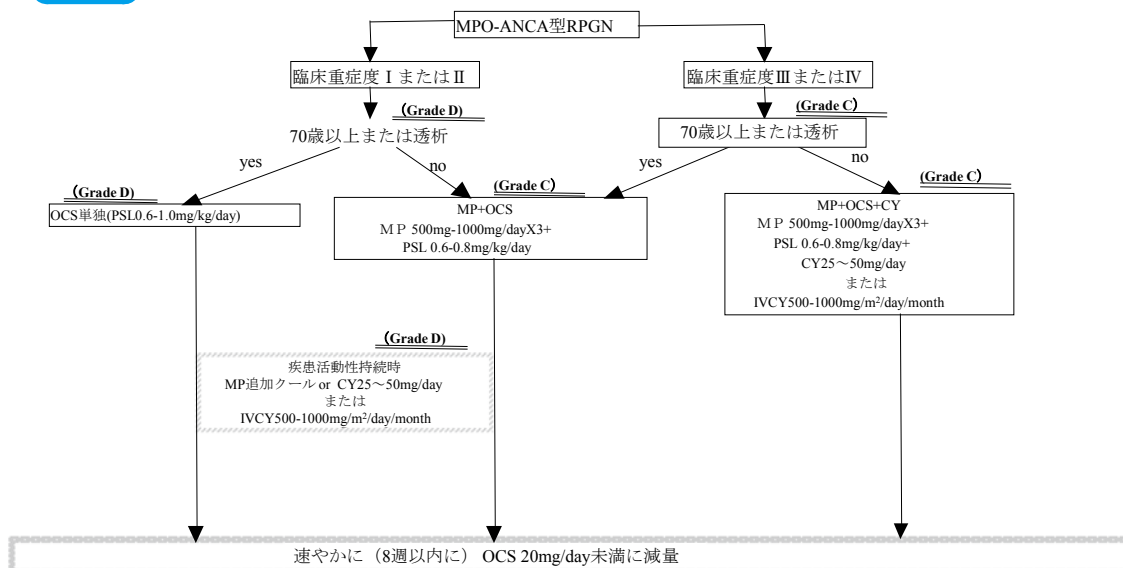
表4.13 多変量解析 (比例ハザードモデル) による死亡、腎死に影響を与える因子

変数	死亡			腎死		
	HR	(95% CI)	p	HR	(95% CI)	p
年齢 (対照: <59歳)						
60-69歳	2.20	(1.54 - 3.16)	0.000	1.38	(0.99 - 1.92)	0.056
>70歳	3.32	(2.35 - 4.68)	0.000	1.20	(0.85 - 1.68)	0.301
性別 (対照: 男)	1.14	(0.91 - 1.42)	0.265	0.92	(0.71 - 1.19)	0.536
肺病変 (対照: 無)	1.94	(1.51 - 2.48)	0.000	0.83	(0.63 - 1.10)	0.199
障害臓器数	0.98	(0.90 - 1.07)	0.621	0.98	(0.89 - 1.08)	0.725
血清クレアチニン値 (対照: <3 mg/dl)						
3-6mg/dl	1.85	(1.39 - 2.47)	0.000	3.26	(2.17 - 4.90)	0.000
>6mg/dl	2.53	(1.88 - 3.38)	0.000	11.77	(7.96 - 17.40)	0.000
血清CRP値 (対照: <2.6mg/dl)						
2.6-10mg/dl	0.95	(0.73 - 1.24)	0.717	0.72	(0.53 - 0.98)	0.036
>10mg/dl	1.46	(1.10 - 1.95)	0.010	1.22	(0.88 - 1.69)	0.243
ANCA型 (対照: PR3-ANCA単独)						
MPO-ANCA単独	0.69	(0.42 - 1.14)	0.144	1.50	(0.79 - 2.83)	0.214
ANCA共陽性	0.59	(0.29 - 1.18)	0.135	1.72	(0.74 - 3.96)	0.205
ANCA、抗GBM抗体共陽	0.61	(0.30 - 1.24)	0.173	3.27	(1.50 - 7.11)	0.003

2002年に公表した、RPGNの診療指針ではANCAサブクラスを基にした病型毎のRPGNの初期治療法を示した。その後の解析²⁸⁾では、表4.12、4.13で示したごとく、ANCAのサブクラス、ならびにそれらの同時陽性であっても、予後には有意な影響を与えず、唯一ANCAに抗GBM抗体が陽性である場合において有意に腎機能予後に影響を与えることが明らかとなったため²⁸⁾、治療指針においては、ANCA陽性血管炎とANCAに抗GBM抗体が同時

に陽性となった場合の初期治療法を示す。基本的には前回示したMPO-ANCA型RPGNの治療法に準拠し (図4.4)、治療開始時の臨床重症度、年齢、透析施行の有無、抗GBM抗体の有無により、下記のア)～オ)の5段階分類して初期治療法を示した。すなわち、ア) 70歳以上または透析施行中の臨床重症度ⅠまたはⅡ群の患者、イ) 70歳未満で臨床重症度ⅠまたはⅡ群の患者 ウ) 70歳以上または透析施行中の臨床重症度ⅢまたはⅣ群の患者、エ) 70歳未

図4.4 MPO-ANCA型RPGNの初期治療法 2002年版



満で臨床重症度ⅢまたはⅣ群の患者、オ) 抗GBM抗体とANCAの同時陽性の患者である。なお年齢については、暦年齢よりも実年齢を重視し、70歳以上であっても、日常生活活動度、身体活動状況なども考慮し、1ランク上の治療を行う場合がある。なお、MP療法については、ANCA等の検討がなされる以前において、RPGNの予後を改善したとする報告があり⁷⁾、歴史的にわが国においても、RPGNの初期治療に多数例が使用されている事実から、基本治療に加わるが、ANCA関連腎炎におけるMP療法については前向き研究等のエビデンスがきわめて少ないのも事実であり、今後の検討課題と考えられる。

以下、初期治療としての年齢別重症度別の治療成績を記す。

ア) 70歳以上または透析施行中の臨床重症度ⅠまたはⅡ群の患者

表4.14に治療時期別、6ヶ月、12ヶ月時点での治療別腎予後、生命予後を示した。わが国のRPGNの診療指針第1版²⁷⁾発行後の症例であるC群において、OCS単独での治療よりもMP+OCSで治療された方が多く、これは患者の一般状況を見ての判断と考えられる。しかしながら、C群で生命予後はOCS単独治療とMP+OCS治療で同等、腎予後はOCS単独治療のほうが若干良好であった。

表4.14 ANCA型RPGNで70歳以上または透析施行中の臨床重症度ⅠまたはⅡ群の患者の生命予後

A群		生存率 (%)		腎生存率 (%)	
治療法	症例数	6ヶ月	12ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
OCS	10	70	70	88.9	88.9
MP+OCS	18	83.3	83.3	87.5	87.5
OCS+CY	4	75	75		
MP+OCS+CY	5	80	60	75	75
B群		生存率 (%)		腎生存率 (%)	
治療法	症例数	6ヶ月	12ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
OCS	8	85.7	85.7	85.7	85.7
MP+OCS	14	62.3	62.3	82.1	82.1
OCS+CY	3	66.7	66.7	33.3	33.3
MP+OCS+CY	4				
C群		生存率 (%)		腎生存率 (%)	
治療法	症例数	6ヶ月	12ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
OCS	30	87.4	81.5	96.7	96.7
MP+OCS	58	84.6	84.6	92.1	92.1
OCS+CY	4	0	0		
MP+OCS+CY	14	92.9	82.5	92.9	92.9

イ) 70歳未満で臨床重症度ⅠまたはⅡ群の患者 (表4.15)

直近のC群において、推奨されるMP+OCS治療での良好な予後が確認できた。さらにMP+OCS+CYC治療でさらに良好な治療成績が得られており、若年者で腎機能の比較的保たれた症例には、このような治療に対する認容度も高いことが理由としてあげられる。

ウ) 70歳以上または透析施行中の臨床重症度ⅢまたはⅣ

群の患者 (表4.16)

C群では推奨治療である、MP+OCS治療がもっとも多くの症例で行われていた。しかしながら、腎予後ではOCS単独治療の方が若干良好であり、高齢者に対しては、MP療法についても慎重な適応の判断が必要と判断された。このランクの患者では、MPを行わず、OCSのみの治療も選択肢と考えられた。

表4.15 ANCA型RPGNで70歳未満で臨床重症度ⅠまたはⅡ群の患者の生命予後および腎予後

A群		生存率 (%)		腎生存率 (%)	
治療法	症例数	6ヶ月	12ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
OCS	29	89.7	89.7	88.9	84.8
MP+OCS	59	77.6	77.6	75.9	73.7
OCS+CY	14	92.9	92.9	92.9	92.9
MP+OCS+CY	20	75	75	80	80
B群		生存率 (%)		腎生存率 (%)	
治療法	症例数	6ヶ月	12ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
OCS	4	100	66.7	88.9	88.9
MP+OCS	35	91.2	91.2	89.3	86.2
OCS+CY	1			83.3	83.3
MP+OCS+CY	17	94.1	94.1	66.7	66.7
C群		生存率 (%)		腎生存率 (%)	
治療法	症例数	6ヶ月	12ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
OCS	20	100	100	93.8	83.3
MP+OCS	78	92.6	90.7	88.7	88.7
OCS+CY	5	60	60		
MP+OCS+CY	19	100	100	100	100

表4.16 ANCA型RPGNで70歳以上または透析施行中で臨床重症度ⅢまたはⅣ群の患者の生命予後および腎生存

A群		生存率 (%)		腎生存率 (%)	
治療法	症例数	6ヶ月	12ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
OCS	8	87.5	87.5	60	60
MP+OCS	31	72.1	64.1	67.1	61
OCS+CY	2	50	50		
MP+OCS+CY	4	75	25	33.3	33.3
B群		生存率 (%)		腎生存率 (%)	
治療法	症例数	6ヶ月	12ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
OCS	5	100	100	37.5	37.5
MP+OCS	11	63.6	63.6	77.8	77.8
OCS+CY	3	0	0		
MP+OCS+CY	2	50	0		
C群		生存率 (%)		腎生存率 (%)	
治療法	症例数	6ヶ月	12ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
OCS	23	60.3	48.2	72.1	72.1
MP+OCS	31	73.6	62.3	57.9	57.9
OCS+CY	1				
MP+OCS+CY	5	60	70	0	0

第4章 治療法

エ) 70歳未満で臨床重症度ⅢまたはⅣ群の患者 (表4.17)
C群においても初期治療として免疫抑制薬の投与を行うのは限られた症例であり、治療の選択が行われていた。しかし同病型の生命予後、腎予後とも改善を認めた。

以上の結果から、基本的に2002年版のアルゴリズムを継承し、ANCA陽性RPGNの治療指針を図4.5に示すごとく勧告のレベルのみを今回の前向き研究の結果を基に1ランクずつ上げる。

オ) 抗GBM抗体とANCAの同時陽性の患者

ANCAと抗GBM抗体同時陽性例では、腎機能予後が有意に不良である。基本的に抗GBM抗体型RPGNの治療法

に準じる (「RPGNの診療指針の改訂版」を参照のこと)。

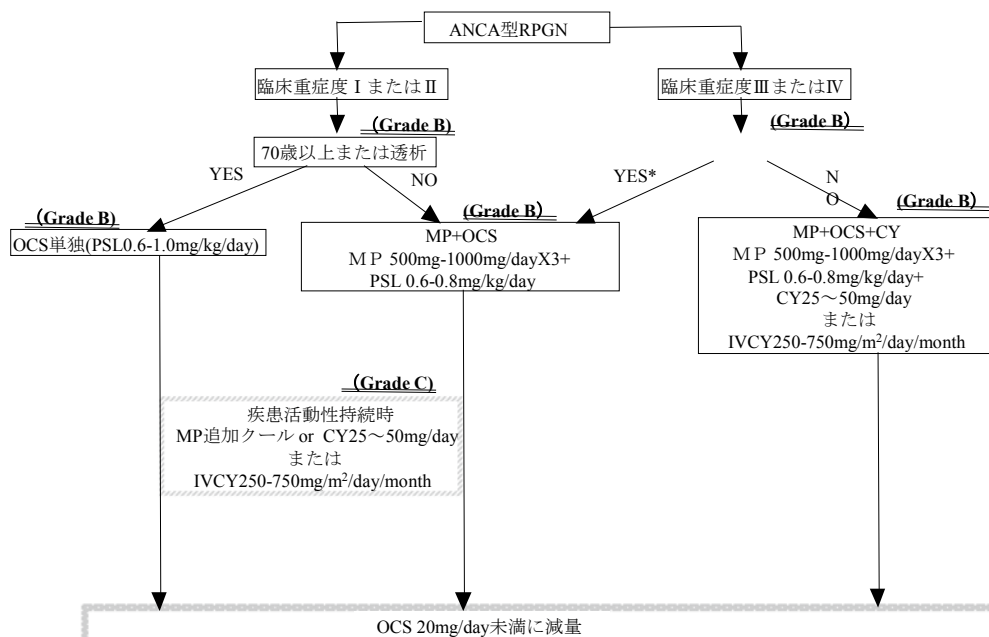
②RPGNに対する寛解導入療法

以上の初期治療法により大半の症例は病勢のコントロールは可能となる。ただし、寛解導入療法という視点では、「新たな血管炎による症候が4週間以上発生しない (BVAS 2003での0-1点) または腎炎性尿所見、赤血球円柱の消失。腎機能の悪化を認めない」ことをJMAAVの寛解の定義としている³⁰⁾。しかしながら、相当量のOCS服用下では、容易に疾患の活動性はコントロール可能であり、ある程度以下のPSL投与量まで減量して、かつ新たな血管炎症候が4週間以上発生しない事を確認して、寛解とすべきである

表4.17 ANCA陽性RPGNで70歳未満で臨床重症度ⅢまたはⅣ群の患者の生命予後および腎生存予後

A群		生存率 (%)		腎生存率 (%)	
治療法	症例数	6ヶ月	12ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
OCS	3	66.7	66.7		
MP+OCS	21	52.4	52.4	41.7	41.7
OCS+CY	2	50	50	50	50
MP+OCS+CY	9	66.7	55.6	50	50
B群		生存率 (%)		腎生存率 (%)	
治療法	症例数	6ヶ月	12ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
OCS	2				
MP+OCS	3	66.7	66.7	66.7	66.7
OCS+CY	1				
MP+OCS+CY	0				
C群		生存率 (%)		腎生存率 (%)	
治療法	症例数	6ヶ月	12ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
OCS	3	100	100	50	50
MP+OCS	11	81.8	46.8	41.7	41.7
OCS+CY	1	0	0		
MP+OCS+CY	4	75	75	100	100

図4.5 ANCA陽性RPGN初期治療指針 (改訂版)



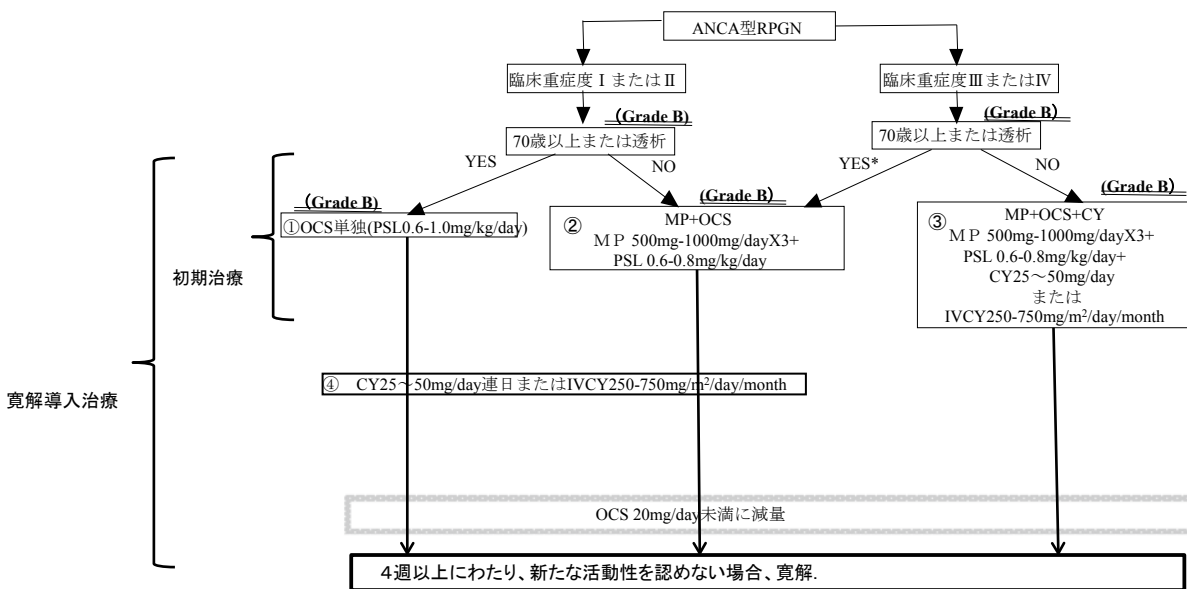
* : 高齢者では、MP療法を行わないなど、さらにもう1ランク治療を弱めた治療法も考慮される。

う。また日和見感染予防の立場からは、可能な限り治療開始後8週以内にOCSをPSL換算で20mg/dayすることが記載されている。しかしながら、わが国のRPGNの診療においては、OCSの初期投与量は明記されているものの、減量法についての明確な指示はない。JMAAVの結果からは、OCSの多い症例ほど、感染症等の併発が多いことが明らかになっており³⁰⁾、維持期におけるOCS投与量は20mg/dayより低い（例えばPSL10mg/day未満）が妥当と考えられる。

さらに近年のわが国のRPGN症例は生命予後の改善を認めたものの、腎予後は改善していない²⁸⁾。このような症例

でCYの投与が有意に腎予後改善に働くことが明らかとなっている（表4.12）²⁸⁾。CYは投与を開始した場合、経口で3ヶ月程度、IV投与では、6ヶ月程度の治療期間が加わる。これらの治療が終わった時点、すなわち、前述①の初期治療後、3ヶ月から6ヶ月のCY治療を実施し、これらの治療全体をもって寛解導入療法とするのが適当であろう。これらの治療をまとめると図4.6になる。特に初期治療をステロイド単独で実施された症例についても、OCSを減量可能となった疾患活動性のコントロールされた時点でCYを追加することは、腎予後の観点からは検討に値するものと考えられる。（図4.6）

図4.6 ANCA陽性RPGNの寛解導入治療指針（2013年案）



*：年齢は暦年齢よりも実年齢を重視する。
高齢者では、MP療法を行わないなど、さらにもう1ランク治療を弱めた治療法も考慮される。
一方、疾患活動性制御困難時は、1ランク上の治療を追加実施する。
超高齢者、感染制御の困難な例、慢性病変主体の例では、ステロイド単独の場合もあり得る。
④の免疫抑制薬による治療は高齢者、日和見感染の危険性の高い状況では、薦められない場合がある。

4.2.4 腎障害時の免疫抑制薬の注意点

腎臓はAAVの標的臓器のひとつであるため、AAV患者は腎障害を合併していることが多い。またAAVは高齢者に多く、治療として副腎皮質ステロイドが投与されるため、AAV患者は感染制御機能が低下している。免疫抑制薬は、このように既に免疫力の低下している病態下で追加投与されることが多いため、易感染性の上昇に伴う日和見感染症への最大限の注意が必要である。また、免疫抑制薬に共通する副作用として、骨髄抑制、易感染性、消化器症状、後期合併症としての不妊や催腫瘍性などがあげられるが、腎障害時には免疫抑制薬の薬物動態が腎機能正常者と異なるため、これらの副作用も生じ易い（4.4. 合併症対策参照）。したがって、一般的に腎障害時には薬物の投与量の減量ないし投与間隔の延長を行うが、過度の対応は薬効発現を減弱させ患者に不利益をもたらす可能性もある。治療効果が最大限発揮されかつ副作用が最小となるために、腎障害時の免疫抑制薬の投与には個々の患者への細かな配慮が要求される。

本稿ではBSR/BHPRガイドライン、EULAR recommendation およびJMAAV試験における治療プロトコルを基に、腎障害時に投与する際の注意点について個々の免疫抑制薬ごとに述べる。

1. シクロホスファミド（CY）

CYはBSR/BHPRガイドラインやEULAR recommendation における治療の要となる薬剤である^{31, 32)}。CYの投与方法には、経口低用量連日（経口CY）および静注間歇的大量（IVCY）の2種類ある。CYは主に肝臓で代謝されるが、水溶性（蛋白結合率20%）であり5~25%の尿中への未変化体排泄を認める。腎障害時には、CYのクリアランスが明らかに低下するため投与量の調節が必要とされるが、その薬物動態に関する報告は少ない³³⁾。

BSR/BHPRガイドラインとEULAR recommendation における経口CYでは、寛解導入に（2mg/kg/日を最低3ヵ月継続するが【推奨A】、60歳を超える患者では25%、75歳を超える際には50%減量が推奨される【推奨B】。IVCYでは15mg/kgを2~3週毎に投与するが、表4.18に示すように年齢・腎機能による用量調節を行う^{31, 32)}【推奨B】。

JMAAVプロトコルでは、急速進行性腎炎（RPGN）とそれ以外のAAVによって治療法が分けられていた。RPGNを除いたAAVの軽症例では、PSLの内服に加え経口CYを適宜加えるとされ、具体的な投与量は明示されていない³⁵⁾。重症例・最重症例の寛解導入に関しては、メチルプレドニゾロンパルス療法ないしPSLの経口投与に加えて4週以内にIVCY 0.5~0.75g/m²または経口CY 0.5~2.0mg/kg/日の投与の併用を行うとされた。腎障害（血清Cr \geq 1.8mg/dL）や高齢者（75歳以上）では、IVCY、経口CYの投与量を75%~50%に減量された³⁴⁾。

RPGNに対しては、グレードIないしIIの比較的軽症例に対して経口PSLないしメチルプレドニゾロンパルス療法による寛解導入療法を行ったにもかかわらず疾患活動性が持続する場合や、グレードIIIないしIVの重症かつ70歳未満で透析が行われていない患者に寛解導入療法として、メチルプレドニゾロンパルス療法+経口PSLに経口CY 25~50mg/日またはIVCY 250~750mg/日/月が併用された³⁵⁾。

これらのガイドライン等に基づき実際の投与量を概算した結果を表4.19、4.20、4.21に示す。BSR/BHPRガイドラインおよびEULAR recommendation では、体格を投与量の調整に考慮していないが、JMAAVプロトコルではIVCYの投与量調節に体表面積が用いられた。ここでは体重45・55・65kgにおけるbody mass index（BMI）が22となる身長をもとめ、この体重・身長からDuBoisの式を用

表4.18 BSR/BHPRガイドライン・EULAR recommendationにおける年齢と腎機能によるIVCY用量調節（文献31, 32より一部改変）

年齢	血清クレアチニン	
	150~300 μ mol/L (1.7~3.4mg/dL)	300~500 μ mol/L (3.4~5.7mg/dL)
60歳未満	15mg/kg/回	12.5mg/kg/回
60歳以上70歳未満	12.5mg/kg/回	10mg/kg/回
70歳以上	10mg/kg/回	7.5mg/kg/回

表4.19 各ガイドライン・プロトコール別 経口CYの年齢・体重別推奨量

体重	BSR/BHPRガイドライン EULAR recommendation		JMAAV (非RPGN)	JMAAV (RPGN)
	年齢>60歳	年齢>70歳	年齢≥75歳あるいは血清Cr≥1.8mg/dL	年齢<70歳かつ透析なし
45kg	68mg	45mg	17~68mg (25%減) 11~45mg (50%減)	25~50mg/日
55kg	83mg	55mg	21~83mg (25%減) 14~55mg (50%減)	
65kg	98mg	65mg	24~98mg (25%減) 16~65mg (50%減)	

表4.20 BSR/BHPRガイドライン・EULAR recommendationにおけるIVCYの体重別推算投与量 (単位: mg/回)

年齢	血清クレアチニン 150-300 μmol/L (1.7-3.4mg/dL)			血清クレアチニン 300-500 μmol/L (3.4-5.7mg/dL)		
	45kg	55kg	65kg	45kg	55kg	65kg
60歳未満	675	825	975	563	688	813
60歳以上 70歳未満	563	688	813	450	550	650
70歳以上	450	550	550	338	413	488

表4.21 JMAAVプロトコールにおけるIVCYの体重別推算投与量 (単位: mg/回)

体重 (kg)	身長 (cm)	体表面積 (㎡)	IVCY投与量 (mg/回)	
			血清クレアチニン<1.8mg/dLかつ年齢<70歳	血清クレアチニン≥1.8mg/dLあるいは年齢≥70歳
45	145	1.34	670~1005	503~754 (25%減)
				335~503 (50%減)
55	160	1.56	780~1170	585~878 (25%減)
				390~585 (50%減)
65	170	1.77	885~1328	664~996 (25%減)
				443~664 (50%減)

いて体表面積を算出した³⁶⁾。

表4.19および表4.21に示すように、JMAAVの推奨投与量は年齢・腎機能に関する制限のない患者に対する投与量設定に幅があり、さらに年齢・腎機能によって投与量を減量するための係数をかける方式になっていたため、プロトコールに準拠した投与可能量の自由度が大きかった。わが国の保険適応投与量は、経口CYで50~100mg/日、IVCYでは500~1000mg/m²/回とされている³⁷⁾。

バルビツール、アルコール、フェニトイン、リファンピシンなどの併用は、肝マイクロゾーム酵素を誘導しCYの活性代謝物への変換を促進することで、効果・副作用とも促進する可能性がある。逆にステロイド、アロプリノール、三環形抗うつ薬など肝マイクロゾーム酵素を阻害する作用を持つ薬剤の併用は、CYの活性代謝物への変換を遅らせることで効果・副作用とも減弱する可能性があることにも注意が必要である。

2. アザチオプリン (AZA)

AZAは、BSR/BHPRガイドライン・EULAR recommendation

において寛解導入後の維持療法に低用量ステロイドに加えて使用することが推奨され、(2mg/kg/日の内服を行う^{31, 32)}【推奨A】。わが国においては、添付文書上1~2mg/kg/日の経口投与が基本であり、症状により適宜増減可能であるが、3mg/kg/日を超えてはいけないとされる³⁸⁾。JMAAVプロトコールでは、軽症例の寛解導入にAZA 0.5~1.5mg/kg/日 (25~100mg/日) をCYの代わりに用いてもよいとされており、寛解維持療法にもCYを6ヵ月使用後に継続治療を行う場合にCYの代替薬として使用できる³⁵⁾。

in vitro試験において、本剤の代謝物である尿酸、6-チオ尿酸がキサンチンオキシダーゼを阻害することが報告されており、腎不全患者へAZAを投与した場合、尿酸、6-チオ尿酸が尿中に排泄されずに蓄積する。そのため、6-メルカプトプリン (6-MP) の代謝が阻害され、6-MPの血中濃度が上昇して骨髄抑制が生じるおそれがある。また、尿酸生成抑制薬であるアロプリノールは6-MPの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害し、6-MPの血中濃度を上昇させるため併用注意が促され、同じ作用を持つフェブ

キソスタットは併用禁忌とされている³⁸⁾。

日本腎臓学会編CKD診療ガイド2012には、AZAの投与に関して表4.22に示す投与方法が推奨されている。ここで使用される腎機能の指標はクレアチニンクリアランス (CCr) であり、推算糸球体濾過量 (eGFR) でないことに注意が必要である³⁹⁾。蓄尿を行いCCrを測定することが最も望ましいが、困難な場合は以下のCockcroft-Gaultの式を用いてCCrを概算する⁴⁰⁾。

$$CCr = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重} / (72 \times Cr) \quad (\text{女性はこれに} \times 0.85)$$

3. メトトレキサート (MTX)、レフルノミド (LEF)

わが国では腎障害のある患者は禁忌となっている⁴¹⁾。早期全身型のAAVに分類される患者には、軽度の腎障害が存在する可能性が高く、その適応には注意が必要である。BSR/BHPRガイドライン・EULAR recommendationでは、臓器限局型・早期全身型のAAVに対する寛解導入療法のGCの併用薬としてMTXをCYの代わりに用いてもよいとされる^{31, 32)}【推奨B】。また、寛解導入後の維持療法に低用量ステロイドとの併用でMTXが推奨されている^{31, 32)}【推奨度B】。

LEFはBSR/BHPRガイドライン・EULAR recommendationにおいて、AAV寛解導入後の維持療法薬としてGCと併用可能な薬剤として位置づけられる^{31, 32)}【推奨B】。わが国でのLEFの適応疾患は関節リウマチのみであり⁴²⁾、使用経験が不十分なため中等度～高度の腎機能障害患者には禁忌とされているため、腎障害を有するAAVに対しては処方しない。

4. ミゾリピン (MZR)

わが国で開発された免疫抑制薬で、AAVに対する有効性を示す報告があり⁴³⁾、寛解維持療法における至適血中濃

度・血管炎再燃予防効果が無作為前向き研究で検討されている⁴⁴⁾。MZRは尿中未変化体排泄率が80%以上と高い水溶性薬物であるため、腎障害患者では血中濃度をモニターし減量する必要がある⁴⁵⁾。CKD診療ガイドではCCrに基づく投与量の調節が推奨されている (表4.22)³⁹⁾。

5. その他の免疫抑制薬

EULAR recommendationでは標準的な治療に抵抗する症例に対し、免疫グロブリン製剤 (IVIG)、15-デオキシシスパガリン (15-DSG)、抗ヒト胸腺細胞グロブリン (ATG)、インフリキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、リツキシマブの使用を考慮すべきであるとされる^{31, 32)}【推奨C】。

ATG、インフリキシマブは、わが国では保険適応がないためAAV患者に使用されることはないと思われるが、腎障害患者に対して投与する際は慎重投与とされている。その根拠は乾燥スルホ化免疫グロブリン製剤と同様である⁴⁶⁾。

DSGおよびMMFもわが国ではAAVに対する保険適応がない。DSGは腎機能低下に伴い消化器症状や骨髄抑制などの発現率の上昇があるため、腎障害のある患者に対しては減量など慎重な配慮を要するとされる⁴⁷⁾。

MMFは、AAVに対する寛解維持療法における用量依存的な再燃予防・GC減量効果が報告されている^{48, 49)}。腎障害時には血中濃度が高くなるおそれがあるため、重度の慢性腎不全者 (GFR < 25ml/分/1.73 m²) では1回投与量を1000mgまで (1日2回) とし、患者を十分に観察するようCKD診療ガイドにも表記されている^{39, 50, 51)} (表4.22)。

リツキシマブはCYなどの既存治療が禁忌の場合や再発を繰り返す場合、顕微鏡的多発血管炎 (MPA)・多発血管炎性肉芽腫症 (GPA, Wegener肉芽腫症; WG) に保険適応

表4.22 CKD診療ガイドに掲載されている免疫抑制薬の腎機能低下時の薬剤投与量 (文献39より、一部改変)

薬剤名	商品名	CCr>50mL/分	10≤CCr≤50mL/分	CCr<10mL/分	透析
アザチオプリン	イムラン/アザニン	添付文書参照	腎機能正常者と同じ	常用量を24~36時間毎	常用量を24~36時間毎
シクロスポリン	サンディミュン/ ネオール	添付文書参照	腎機能正常者と同じ		
タクロリムス 水和物 (移植患者以外の 場合)	プログラフ/ グラセプター	添付文書参照	腎機能正常者と同じ		
ミコフェノール酸モフェチル	セルセプト	添付文書参照	腎機能正常者と同じ	CCr<25では1回1,000mgまで (1日2回) を慎重投与	
ミゾリピン	ブレディニン	2~3mg/kg/日 (初回), 1~3mg/kg/日 (維持), 腎移植における拒否反応 の抑制150mg/日	60~100%に減量	25~60%に減量	10~25%に減量

となる。腎障害時における投与量の減量は不要であると考えられるが、頻度不明の急性腎障害の報告があるため、患者の状態を十分観察し、異常が認められた際には投与中止

および適切な処置が必要となる⁵²⁾。

これらの薬剤については、4.6. 難治性症例に対する新たな治療法に詳述されている。

4.2 文献

- 1) Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:310-317. (レベル1B)
- 2) Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* . 2007;46:1615-1616. (レベル1B)
- 3) Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG et al: EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009, 68 (3) :310-317. (レベルX)
- 4) Lapraik C, Watts R, Bacon P, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Guillevin L, Harper L, Jayne D, Luqmani R et al: BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2007, 46 (10) :1615-1616. (レベルX)
- 5) Rasmussen N, Jayne DRW, Abramowicz D, Andrassy K, Bacon P, Cohen Tervaert JW, Dadonlene C, Feighery C, van Es LA, Ferrario F et al: European therapeutic trials in ANCA-associated systemic vasculitis: disease scoring, consensus regimens and proposed clinical trials. *Clin Exp Immunol* 1995, 101 (suppl. 1) :29-34. (レベルX)
- 6) De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, Gross WL, Luqmani R, Jayne DR: Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005, 52 (8) :2461-2469. (レベル1B)
- 7) Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadonlene J, Ekstrand A, Gaskin G, Gregorini G, de Groot K et al: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003, 349 (1) :36-44. (レベル1B)
- 8) Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, Mirapeix E, Savage CO, Sinico RA, Stegeman CA et al: Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007, 18 (7) :2180-2188. (レベル1B)
- 9) de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, Luqmani R, Pusey CD, Rasmussen N, Sinico RA et al: Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009, 150 (10) :670-680. (レベル1B)
- 10) Hall ND, Bird HA, Ring EF, Bacon PA: A combined clinical and immunological assessment of four cyclophosphamide regimens in rheumatoid arthritis. *Agents Actions* 1979, 9 (1) :97-102. (レベルX)
- 11) Chakravarty K, McDonald H, Pullar T, Taggart A, Chalmers R, Oliver S, Mooney J, Somerville M, Bosworth A, Kennedy T: BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists. *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47 (6) :924-925. (レベルX)
- 12) Koldingsnes W, Nossent JC: Baseline features and initial treatment as predictors of remission and relapse in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2003, 30 (1) :80-88. (レベル3)
- 13) Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-44. (レベル1B)
- 14) Koldingsnes W, Nossent JC. Baseline features and initial treatment as predictors of remission and relapse in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol*. 2003;30:80-88. (レベル3)
- 15) Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology* . 2007;46:1615-1616. (レベルA)
- 16) Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 :68 :310-317.
- 17) Walsh M, Merkel PA, Mahr A, et al. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta - analysis. *Arthritis Care Re (Hoboken)* . 2012;62:1166-1173 (レベル1A)
- 18) Wada T, Hara A, Arimura Y, Sada K-E, Makino H: Risk factors associated with relapse in Japanese patients with microscopic polyangiitis. *The Journal of Rheumatology* 2012;39:545-51. (レベル3)
- 19) Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology* . 2007;46:1615-1616. (レベルA)
- 20) Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 :68 :310-317.

第4章 治療法

- 21) Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, Ishizu A, Kobayashi S, Kumagai S, Kurihara Y, Kurokawa S.M, Makino H, Nagafuchi H, Nakabayashi K, Nishimoto N, Suka M, Tomino Y, Yamada H, et al. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. *Mod Rheumatol* 22 (3) :394-404, 2011.
- 22) Sugiyama K, Sada KE, Kurosawa M, Wada J, Makino H. Current status of the treatment of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan. *Clin Exp Nephrol*. Feb 2013;17 (1) :51-58.
- 23) De Groot, K, Rasmussen, N, Bacon, PA, Tervaert, JW, Feighery, C, Gregorini, G, et al: Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*, 52: 2461-9, 2005.
- 24) Jayne, D, Rasmussen, N, Andrassy, K, Bacon, P, Tervaert, JW, Dadoniene, J, et al: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*, 349: 36-44, 2003.
- 25) Jayne, DR, Gaskin, G, Rasmussen, N, Abramowicz, D, Ferrario, F, Guillevin, L, et al: Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*, 18: 2180-8, 2007.
- 26) Pagnoux, C, Mahr, A, Hamidou, MA, Boffa, JJ, Ruyard, M, Ducroix, JP, et al: Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, 359: 2790-803, 2008.
- 27) 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会: 急速進行性腎炎症候群の診療指針. *日本腎臓学会誌*, 34: 2-22, 2002.
- 28) Yamagata, K, Usui, J, Saito, C, Yamaguchi, N, Hirayama, K, Mase, K, et al: ANCA-associated systemic vasculitis in Japan: clinical features and prognostic changes. *Clinical and experimental nephrology*, 2012.
- 29) Couser, WG: Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis*, 11: 449-64, 1988.
- 30) Ozaki, S, Atsumi, T, Hayashi, T, Ishizu, A, Kobayashi, S, Kumagai, S, et al: Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*, 22: 394-404, 2012.
- 31) Lapraik C, Watts R, Bacon P et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology* 2007; 46: 1615-1616.
- 32) Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 310-317.
- 33) Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R et al. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002; 61: 1495-1501.
- 34) 尾崎承一, 中林公正: ANCA関連血管炎の前向き臨床研究: JMAAV. *脈管学*, 2009; 49: 53-61.
- 35) 松尾清一, 山縣邦弘, 横野博史 他: 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究報告. 急速進行性腎炎症候群の診療指針第2版. *日腎会誌*, 2011; 53: 509-55.
- 36) 今井圓裕, 井関邦敏, 新田孝作 他: CKD診療ガイド2012 (日本腎臓学会編), 2012, p 94-99, 東京医学社, 東京.
- 37) 医薬品インタビューフォーム, 注射用シクロホスファミド水和物 注射用 エンドキサン 100mg, 500mg (改訂第8版).
- 38) 医薬品インタビューフォーム, アザチオプリン錠 イムラン錠 50mg (改訂第8版)
- 39) 今井圓裕, 井関邦敏, 新田孝作 他: CKD診療ガイド2012 (日本腎臓学会編), 2012, p 100-30, 東京医学社, 東京.
- 40) 平田純生: 腎不全と薬の使い方Q&A, 2007, p55-64, じほう, 東京.
- 41) 医薬品インタビューフォーム 抗リウマチ剤 メトトレキサートカプセル リウマトレックスカプセル2mg (改訂16版).
- 42) 医薬品インタビューフォーム, 抗リウマチ剤 (DMARD) アラバ錠 10mg, 20mg, 100mg (改訂第8版).
- 43) 有村義宏, 吉原堅, 小宮郁子 他. ANCA関連血管炎—顕微鏡的多発血管炎の臨床像・予後の変遷および MPO-ANCA関連血管炎におけるミゾリビン治療についての検討. *臨床リウマチ* 2005; 17: 290-298.
- 44) MPO-ANCA関連血管炎の寛解維持療法におけるミゾリビンの有効性・安全性および血中濃度の関連性に関する多施設共同研究 (UMIN00000708).
- 45) 医薬品インタビューフォーム 免疫抑制剤 ミゾリビン錠 プレディニン錠25, 50 (改訂第6版).
- 46) サイモグロブリン点滴静注用25mg 添付文書 サノフィ・アベンティス (株).
- 47) 医薬品インタビューフォーム 抗ヒトTNF- α モノクローナル抗体製剤 レミケード静注用100.
- 48) Koukoulaki M, Jayne DR. Mycophenolate mofetil in anti-neutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis. *Nephron Clin Pract* 2006;102:c100-c107.
- 49) Han WK, Choi HK, Roth RM, McCluskey RT, Niles JL. Serial ANCA titers : useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 2003; 63:1079-1085.
- 50) スパニジン点滴静注用100mg 添付文書 日本化薬 (株).
- 51) 医薬品インタビューフォーム 免疫抑制剤 セルセプトカプセル250 (改訂第17版).
- 52) 医薬品インタビューフォーム 抗CD20モノクローナル抗体 リツキサン注10mg/mL (改訂13版).

4.3 寛解維持療法

4.3.1 グローバルな使い方

A. 免疫抑制薬の使い方

I. 一般的な考え方

AAVではGCとCYによりまず寛解導入を達成することが大切である。寛解が得られたら、再燃予防のための寛解維持療法 (remission-maintenance therapy) を継続する【推奨A】。GPAに対して、以前は寛解導入のみでなく寛解維持療法としてCYが用いられてきたが、出血性膀胱炎、膀胱癌、その他の悪性腫瘍などの発生が多いことが報告されてきた。したがって寛解が得られた場合には、CYをアザチオプリン (AZA) かメトトレキサート (MTX) に変更し、低用量のGCとの併用を行うことが望ましい^{1, 2)}。なおMTXあるいはAZAで寛解が12か月維持されたら、慎重に減量を開始してよいが、少なくとも18か月¹⁾あるいは24か月²⁾継続する【推奨B】。また寛解が得られてもc-あるいはPR3-ANCAが完全に陰性化しなかった場合には再燃が高頻度であるため^{3, 4)}、寛解後5年間の治療継続を考慮する²⁾【推奨C】。

II. 寛解維持療法におけるそれぞれの免疫抑制薬のエビデンス

1. メトトレキサート (methotrexate: MTX)

GPAに対して、経口MTXによる寛解維持療法の有効性と安全性が前向き研究で示されている^{5, 6)}。GC (1 mg/kg/日から漸減) +経口CY (2 mg/kg/日) による寛解導入後に経口MTX (0.3mg/kg/週あるいは15mg/週で開始し、その後週2.5mgずつ増量) で寛解維持療法を行ったオープンラベルの前向き試験⁶⁾では、平均32か月の寛解後観察期間で1例が死亡、2例が副反応で離脱、22例で再燃を認めたが、いずれも重篤例はなく、腎機能悪化も一時的であった。この報告ではMTXを最大週25mgまで増量されていたが、GPA患者に対してMTX寛解維持療法は有用である【推奨A】と結論された。一方、低用量の静注MTX (週1回0.3mg/kgから開始してその後増量、平均

22.5mg) により寛解維持療法を試みたgeneralized (気道病変のみに病変が限られない) GPAでは、GC併用の有無にかかわらず、平均25.2ヶ月の間に約3分の1の症例で再燃が認められ、半数以上で腎機能が悪化した⁷⁾。本邦で静注のMTXを使用するケースはきわめてまれと考えられる。なおGPAに比して、MPAに対するMTX寛解維持療法のエビデンスは乏しい【推奨B】。後述するWEGENT試験⁸⁾では、対象症例の約4分の1がMPAであるが、アザチオプリンと同様、MTXが有用であると報告されている。

2. アザチオプリン (azathioprine: AZA) 【推奨A】

寛解維持療法としてのAZAの有用性をしめした報告がCYCAZAREM試験⁹⁾である。本試験では寛解が達成されたANCA陽性のGPA (61%) およびMPA (39%) に対してCY (1.5mg/kg/日) 継続例とAZA (2 mg/kg/日) を無作為に割り付け18か月経過観察したプロスペクティブ研究であるが、その両方で再燃頻度は有意差が無く安全性も同等であった。このことからAAVの寛解維持療法としてAZAはCYの代用薬として有用であると結論された。なお再燃率はGPAよりもMPAで有意に低率であった。特に寛解達成時にPR3-ANCAが陽性であると再燃が多い^{3, 4)}ことに注意すべきである。また最近、寛解が達成されたGPAとMPA患者に対してMTX (0.3mg/kgから開始して25mgまで増量、週1回) とAZA (2 mg/kg/日) の無作為割付を行う多施設のプロスペクティブ研究⁸⁾ (WEGENT試験) が発表されたが、平均29か月の観察期間で、安全性、再燃率に差は認めなかった。したがって、AAVの寛解維持療法において、MTXとAZAの有用性は同等と考えられる。

3. レフルノミド (leflunomide: LEF) 【推奨C】

GPAの寛解維持療法にLEF (30mg/日) を用いた報告がある^{10, 11)}。MTXとLEFを比較した多施設の前向き試験では、肺や腎臓における重篤な再燃頻度はMTX使用例よ

りもLEF使用例で有意に低かったが、LEF使用例で高血圧、末梢神経障害、白血球減少などの副反応の頻度が高かった¹¹⁾。本邦では、LEF使用中の重篤な間質性肺炎が高頻度であり、関節リウマチ以外の疾患に対するLEF使用については副作用に十分に注意する。

4. その他

GCとCYで寛解が達成されたGPAに対してプラセボとST合剤（スルファメトキサゾール800mg+トリメトプリム160mg）を連日2錠服用し、寛解維持率を検討したところ、ST合剤使用例が有意に高率であった¹²⁾。しかしgeneralized GPA患者に対して、静注MTX（0.3 mg/kg、週1回）とST合剤を比較した寛解維持試験では、ST合剤よりMTXの方が有効性および安全性の両者で優れていた¹³⁾。この成績はGCの併用とは無関係であり、generalized GPA患者の寛解維持療法にST合剤は不十分であると結論されている。したがって、ST合剤は、他の免疫抑制薬が使用困難なGPAにかぎり考慮してよい薬剤と考えられる【推奨C】。

ミコフェノール酸モフェティル（MMF、1g/日から開始、最大3g/日）をAAVに用いた検討が報告されている^{14, 15)}。安全性は比較的高いと考えられたものの、経過中に約50%の患者で再燃を認め¹⁵⁾、MMFの使用量は今後の課題と考えられている。また最近、AAVの寛解維持療法で、MMF（2g/日、12か月後に1.5g/日、18か月後には1g/日へ減量、42か月後には中止）とAZA（10mg/kg/日、12か月後に1.5mg/kg/日、18か月後に1mg/kg/日へ減量、42か月以降中止）をオープンラベル、ランダム化試験により比較したデータでは、安全性は同等であったのに対し寛解維持効果はMMFのほうが劣っていた¹⁶⁾。現時点において、本邦ではMMFがリウマチ性疾患に適応がないため、AAVに対して使用が困難であることから寛解維持療法として推奨しがたい【推奨C】。

生物学的製剤では、寛解導入が達成されたGPA患者にエタネルセプトを寛解維持療法として使用した報告（WGET）¹⁷⁾があるが、プラセボ群に比し、再燃を予防する効果が得られなかったばかりか固形腫瘍の発生が有意に多く、有用性は乏しい【推奨D】。またRTXを寛解維持療法に用いた報告¹⁸⁾もあるが、AZAなど他の免疫抑制薬を併用した症例報告であり、エビデンスレベルは低い【推奨

C】。

Ⅲ. 合併症を有する患者の寛解維持療法

GPAに対してはMTXとAZA両者が適応となるが、高度の腎機能障害を有する例（クレアチニンクリアランス<30mL/分）では、MTXは使用不可である。特に本邦ではAAVに対するMTXの保険適応がないため、高齢者（>70歳）、非ステロイド抗炎症薬を含む多数薬剤併用例、低アルブミン血症例では骨髄抑制の発症に細心の注意を要する。なお透析例でミゾリピン（75mg/日）【推奨C】を使用して寛解が維持されたMPA症例が報告されている¹⁹⁾。一方肝機能障害を有する例に対しては、いずれを用いた場合にも定期的に肝機能をフォローし、その増悪に留意すべきである。ST合剤は、病変が副鼻腔病変に局限し他の血管炎症状を欠く寛解例では選択肢の一つとなるが、腎機能障害例では注意（減量）が必要である。またMPAではST合剤やMTXのエビデンスが乏しいためAZAが寛解維持療法の第一選択薬となるが、CYの間歇静注療法（IVCY）【推奨C】も考慮される。欧米ではMPAよりもGPAがはるかに高頻度であり、本邦に多いMPAにおける寛解維持療法の検証が望まれる。

B. ステロイドの使い方：GC減量のプロトコール

2007年BSR/BHPRガイドライン²⁾で、推奨されている減量プロトコールを表4.23に示す。これはAZAとCYの寛解維持の効果を比較したRCTであるCYCAZAREM試験⁹⁾を元に作成されている【推奨度A】。この試験は血清Cr

表4.23 免疫抑制薬併用時におけるステロイド減量法（文献2改変）

治療開始からの期間(週)	プレドニゾロン(mg/kg/日)	体重60kgの場合(mg/日)
0	1	60
1	0.75	45
2	0.5	30
3	0.4	25
4	0.4	25
6	0.33	20
8	0.25	15
	プレドニゾロン(mg/日)	
12	15	15
16	12.5	12.5
6ヶ月	10	10
12-15ヶ月	7.5	7.5
15-18ヶ月	5	5

5.7mg/dl以下の全身血管炎患者に対してPSL 1 mg/kg/日 + CY (3カ月まで (/kg/日) の寛解導入治療を行った後のPSL減量プロトコルである。この治療で3カ月までに77%、6カ月までに93%が寛解となっている。

2009年EULAR recommendations¹⁾ の推奨プロトコルは2007年BSR/BHPRガイドライン¹⁾とは異なっており、最初の1カ月はGCの初期高用量PSL 1mg/kg/日を維持し、3カ月以内にPSL15mg/日未満に減量すべきではないと記されている【推奨度C】。PSL20mg/日以上との投与期間が2.75ヶ月未満の患者群で有意に再燃率が高かった報告²⁰⁾などに基づいたrecommendationと考えられる。

また、BSR/BHPRガイドライン、EULAR recommendationsともに寛解維持療法においてGCと免疫抑制薬の併用が推奨されており、GC単独治療による減量プロトコルではない。そしてこれらの試験のRCTの患者内訳においてMPAは24~39%であり、その他はGPAであった。以降のRCTにおけるGCレジメンはBSR/BHPRガイドラインの推奨レジメンが用いられている試験もあるが¹⁶⁾、リツキシマブや血漿交換が併用されているRCTはステロイドの異なる減量法が試みられている。リツキシマブを用いたRCTではステロイドを比較的早期に漸減するプロトコルとなっている。RITUXVAS試験²¹⁾はリツキシマブがCYより寛解率が高い結果とならなかったのであるが、両群ともにPSL 1mg/kg/日で開始し、6ヶ月時にPSL 5 mg/日に減量するプロトコルとなっている。また同様にリツキシマブとCYの比較研究で研究であるRAVE試験²²⁾において、この研究のプライマリエンドポイントは、6ヶ月後PSL使用せずBVASが0となる寛解率であり、リツキシマブ群が63名(64%)、CY群が52名(53%)であった。血漿交換療法を併用したPEXIVAS試験はBSR/BHPRガイドラインの半量のGCプロトコルで行われているRCTであり、現在進行中である。

GC継続期間と再燃率との関連に関する2010年のメタアナリシスの報告²³⁾では、計13のRCTないしコホート研究のメタアナリシスにおいて、治療期間から12カ月以内にGC漸減中止した群(n=517、うちMPA91例17.6%)の再燃率が48% (95%CI39~58%)であったのに対して、12カ月後にPSL5~7.5mg/日または22カ月後に5mgまで漸減された群(n=288、MPA133例46.2%)の再燃率は14%と有意に低かった。しかし2012年に発表されたMPA(49.7%)

とANCA-GN(21.1%)を比較的多く含む背景の147名のコホート研究では、寛解導入後の6ヶ月の時点でのPSL5mg以上、5mg、0mgの量で比較検討され、PSL5mg以上による感染症による副作用は有意に多かったが、各群の再燃率に有意差は認めない結果であった。²⁴⁾

C. モニタリング (再燃率、ANCA モニタリング)

I. 再燃率

ANCA関連血管炎(ANCA-associated vasculitis;AAV)は、寛解後数年以上たってから、初発臓器とは異なる臓器に再燃を来すことがある。維持療法を中止した後も、長期にわたるフォローアップが必要であることを患者に指導するとともに、維持療法中止後も最低6ヶ月ごとに経過をみるべきである【推奨度C】。EUVASによるsystematic reviewでは2年間の再燃率は、GPAが18-40%、MPAが8%、EGPAが35%と報告されている²⁵⁾。GPAの再燃リスク因子についていくつかの検討がある。治療では、発症後6ヶ月以内に行った初期治療において、CYの総投与量が10g未満であると10g以上よりも再燃しやすいという報告や²⁰⁾、寛解期にST合剤を使用していないと再燃率が高かったとする報告がある¹²⁾。ANCA値については、発症時にANCAが陽性であると陰性であるよりも再燃のリスクが高く¹²⁾、経過中にPR3-ANCAが4倍以上上昇すると再燃率が高いという報告がある²⁶⁾。罹患臓器では、心臓病変がある場合や鼻粘膜にStaphylococcus aureusを保菌している場合に再燃のリスクが高いとされている²⁷⁾。

GPAに比しMPAの再燃率についての検討は少なく、70ヶ月で34%(平均43ヶ月)、32ヶ月で41%(平均22.5ヶ月)および18ヶ月で8%とされ、GPAやEGPAと比較するとMPAでは再燃が少ないと報告されている⁹⁾。

Hoganらが標準治療を行い寛解に至った258例の全身性血管炎について再燃予知因子を調べたところ、MPO-ANCA陽性者に比しPR3-ANCA陽性者は1.87倍再燃のリスクが高く、肺と上気道に病変があるものは他の臓器に比べ1.7倍再燃のリスクが高かった²⁸⁾。

また、WalshらがEUVASの4つの臨床研究の対象となったAAVの患者について、再燃危険因子を検討したところ、PR3-ANCA陽性、心血管病変の存在があるものは再燃し

やすく、クレアチニン2.26mg/dl以上であると再燃率が減少していた²⁹⁾。

II. ANCA値のモニタリング

ANCA値のモニタリングについては、重症度や病勢の評価、さらには再燃予知になりうるか、議論の余地が残されている。ANCA値の陰性化と病勢の鎮静化とに関連があったとする報告は多くあり、MPO-ANCA関連血管炎やRLVを対象とした観察研究においても、初期治療により寛解維持に至った全例でMPO-ANCA値が陰性化したと報告がある³⁰⁾。また、寛解期においてANCA値が4倍以上に上昇した場合、免疫抑制薬を増量すると再燃のリスクが減ったとして、ANCA値のモニタリングが再発予知に有効との報告もある³¹⁾。しかしながら、逆の報告もあり、2007年、2009年のBSR and BHPR ガイドライン、EULAR recommendationsには、ANCAの測定値と病勢との間には密接な関係はなく、ANCA値のみによって免疫抑制治療を調整すべきではないと記載されている。初期治療においてANCA値を低下させなければいけないというエビデンスはない【推奨度B】。2012年のメタ解析では、寛解

期におけるANCA値の上昇、寛解期におけるANCA値の持続上昇は再燃との間に緩やかな相関がみられ、控えめながら再燃を予知するものであった³²⁾。寛解期におけるANCA値は再燃との関係がみられる症例もあるためANCA値を3-6ヶ月毎にルーチンで測定し、治療や病勢が変化した時点ではその都度測定すべきである【推奨度C】。

III. その他のモニタリング項目

尿検査は腎病変再燃の指標のみならず、尿路感染症の有無や治療反応性、さらにはCYによる出血性膀胱炎の合併症をみるためにも、毎回の受診ごとにチェックする必要がある。特に、尿沈査における赤血球の出現は、CYによる膀胱障害を除くと腎病変の再燃を示唆するものである。CRPなどの炎症マーカーや血清クレアチニンおよび尿素窒素は1-3ヶ月ごとにチェックし、腎機能の低下時には免疫抑制薬の減量や変更を考慮する。また、血算や肝機能は薬剤の副作用をチェックするために必要である。急激なもしくは進行する白血球減少は、骨髄抑制を考慮し、免疫抑制薬の中止や減量を検討する。

4.3.2. 日本の現状

JMAAV の解析結果

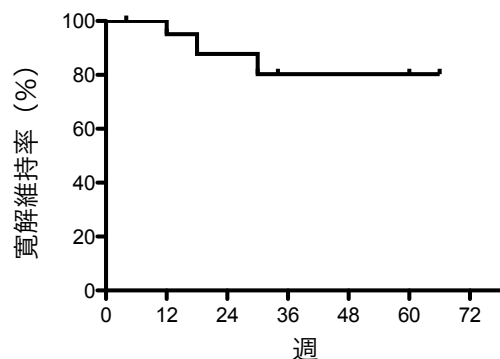
JMAAV前向き臨床試験³³⁾では、既述のように寛解導入療法により43例(93.5%)が寛解導入された。寛解導入後に転院して脱落した1例をのぞく42例の寛解維持療法の内訳を表4.24に示す。

表4.24 病型別寛解維持療法の内訳

重症度	型	n	PSL 単独	+IVCY	+AZ	+MZ	+TAC	寛解維持	再燃 重症/軽症
最重症型		1	0	1	0	0	0	1	0
重症		20	14	1	4	1	0	17	1/2
	全身型	3	0	0	3	0	0	2	1/0
	肺腎型	3	3	0	0	0	0	3	0
	RPGN	14	11	1	1	1	0	12	0/2
軽症		21	16	3	1	0	1	16	1/4
	腎限局型	3	3	0	0	0	0	2	0/1
	肺限局型	4	3	1	0	0	0	2	1/1
	その他型	14	10	2	1	0	1	12	0/2
総計		42						34	2/6

この42例のうち、8例(19%) (重症型3例、軽症型5例)が再燃した。再燃時期は、寛解導入後、12週から28週の間にもみられた(図4.7)。再燃の8例中2例が重症再燃で、うち1例が再治療後の感染症で死亡し、残り7例は再治療により再び寛解導入された。

図4.7 寛解導入療法後の寛解維持率



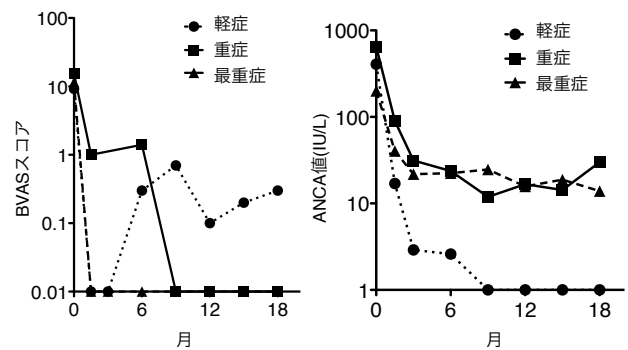
結局、18ヶ月の観察期間内の死亡例は5例（最重症例1例、重症例3例、軽症例1例）であった。死因は、寛解導入期間内は血管炎によるものが多く、寛解維持療法中は治療関連の感染症（敗血症とニューモチスティス肺炎）であった。その他の有害事象としても、感染症が最も多く、糖尿病、骨折、脳血管障害などが重篤な有害事象であった（表4.25）。その主因は、ステロイドによるものと推定され、ステロイド投与量を如何に少なくするかが今後の主要課題の一つと考えられる。

寛解導入後18ヶ月間の疾患活動性とANCA値の推移を図4.8に示す。軽症例に再燃例が多かったことの原因として、初期ステロイド投与量が少なかったこと、免疫抑制薬の使用が少なかったことなどが推定される。

表4.25 重篤な有害事象

有害事象	事象数（死亡）
感染症(Grade3以上)	29（2）
細菌	11（1）
肺	5
尿路	4
軟部組織	2
真菌	6
PCP	3（1）
ウイルス	7
不明	2（1）
糖尿病	10
骨折	4
脳血管障害	3（2）

図4.8 寛解導入後の疾患活動性(BVAS)とANCA値の推移



4.3 文献

- 1) Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 310-317. (レベル1A)
- 2) Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. 2007; 46: 1615-1616. (レベル1A)
- 3) Slot MC, Tervaert JW, Boomsma MM, et al. Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 269-273. (レベル2B)
- 4) Sanders J-SF, Huitma MG, Kallenberg CGM, et al. Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatology* 2006; 45: 724-729. (レベル2B)
- 5) Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2666-2673. (レベル2B)
- 6) Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, et al. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med* 2003; 114: 463-469. (レベル2B)
- 7) Reinhold-Keller E, Fink CO, Herlyn K, et al. High rate of renal relapse in 71 patients with Wegener's granulomatosis under maintenance of remission with low-dose methotrexate. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 326-332. (レベル2B)
- 8) Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008; 359: 2790-2803. (レベル1B)
- 9) Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36-44. (レベル1B)

- 10) Metzler C, Fink C, Lamprecht P, et al. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2004; 43: 315-320. (レベル 2B)
- 11) Metzler C, Miehle N, Manger K, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2007; 46: 1087-1091. (レベル 1B)
- 12) Stegeman CA, Tervaert JWC, de Jong PE, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Eng J Med* 1996; 335: 16-20. (レベル1B)
- 13) de Groot K, Reinhold-Keller E, Tassis E, et al. Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2052-2061. (レベル 2A)
- 14) Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 278-283. (レベル2B)
- 15) Koukoulaki M, Jayne DRW. Mycophenolate mofetil in anti-neutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis. *Nephron Clin Pract* 2006; 102: c100-107. (レベル2B)
- 16) Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 2381-2388. (レベル1B)
- 17) The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Eng J Med* 2005; 352: 351-361. (レベル1B)
- 18) Roubaud-Baudron C, Pagnoux C, Meaux-Ruault N, et al. Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2012; 39: 125-130. (レベル2B)
- 19) Tokunaga M, Tamura M, Kabashima N, et al. A case report of steroid-resistant antineutrophil cytoplasmic antibody-related vasculitis successfully treated by mizoribine in a hemodialysis patient. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 77-79. (レベル3)
- 20) Koldingsnes W, Nossent JC. Baseline features and initial treatment as predictors of remission and relapse in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol*. 2003; 30: 80-88.
- 21) Jones RB, Tervaert JW, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010; 363: 211-220.
- 22) Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010; 363: 221-232.
- 23) Walsh M, Merkel PA, Mahr A et al. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2010; 62:1166-1173.
- 24) McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, Jennette CE, Falk RJ, Nachman PH. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7: 240-247.
- 25) Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B et al: Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systemic review by European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1004-10.
- 26) Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ et al: Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2025-33. レベル3
- 27) Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG: Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 12-7. レベル2B
- 28) Hogan SL, Falk RJ, Chin H et al: Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Internal Med* 2005; 143: 621-31.
- 29) Walsh M, Flossmann O, Berden A et al: Risk Factors for Relapse of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:542-548 レベル2B
- 30) Ara J, Mirapeix E, Rodriguez R et al: Relationship between ANCA and disease activity in small vessel vasculitis patients with anti-MPO ANCA. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1667-72.
- 31) Han WK, Choi HK, Roth RM et al: Serial ANCA titers: useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 2003; 63: 1079-85.
- 32) Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, et al: Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis-a meta-analysis. *Rheumatology* 2012;51:100-109
- 33) Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, et al. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. *Mod Rheumatol*, 2011; 22: 394-404.

4.4 合併症対策

4.4.1 グローバルな現状

A. 感染症

ステートメント

- (1) *Pneumocystis jirovecii*感染
CYとGC薬を使用している患者（およびGC大量投与中（1 mg/kg/日以上）患者）は、予防として、ST合剤960mgを週に3回使用すべきである【推奨度C】。ST合剤が使用できない場合は、月に1回のpentamidine（ペンタミジン）300mgの吸入またはdapsone（ダブソン）100mgの連日投与が同等の効果が期待される【推奨度B】
- (2) 真菌感染症
免疫抑制療法下の患者では、nystatin（ニスタチン）、経口のflucanazole（フルコナゾール）、amphotericin（アンホテリシン）Bなどの抗真菌薬の予防的投与を考慮すべきである
- (3) 黄色ブドウ球菌の抑制
原発性全身性血管炎の治療を受けているすべての患者は、長期のmupirocin（ムピロシン）の経鼻治療を受けることが望ましい【推奨度C】
- (4) 抗酸菌感染症
すべての患者において詳細な病歴をとり、診察を行い、胸部X線を撮影して結核の危険性を評価すべきである。抗TNF抗体製剤の投与を開始する患者が遵守すべきガイドラインを参考にすることが推奨される
- (5) ワクチン
生ワクチンの使用は、免疫抑制療法終了から少なくとも3カ月間は避けるべきである。免疫抑制療法を受けている患者は、肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチンの接種を受けることが推奨される。インフルエンザワクチンは毎年接種しなければならない。CY治療を行う場合、開始前にすべての患者で帯状疱疹ウイルスの抗体価を測定するべきである。帯状疱疹ウイルスとの接触のリスクが確実であれば、帯状疱疹ウイルスに特異的なγグロブリンの投与を考慮する【推奨度C】
- (6) B型肝炎、C型肝炎、その他
原発性全身性血管炎では、強力な免疫抑制療法を行うため、バルボウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルスの適切な血清学的検査を行うべきである

根拠と解説

(1) *P. jirovecii*感染

P. jirovecii（以前は*P. carinii*と呼称されていた）肺炎

(PCP) は、免疫抑制状態にある宿主においてよくみられる合併症であり、死亡率が高い。RCTの成績はないが、臨床試験や症例報告からは、CYとGC薬を使用している患者は、予防としてST合剤960mgを週に3回使用すべきである。EULARの推奨では、禁忌がなければCYを使用する患者はST合剤（800/160mg隔日または400/80mg連日）によりPCPの予防を行うことが推奨されている¹⁻³⁾。

CYとGC薬で治療を受けている患者でのPCPの頻度は、20%と高いものから⁴⁾、NIHのコホート研究の6%¹⁾、ドイツのコホート研究の1%⁵⁾とさまざまである。Guillevinらのフランスの研究によると、この違いは大量のGC薬が使用されていたこと、ドイツの研究ではST合剤が治療のレジメとして使用されていたことによると考えられる。費用対効果の検討では、ST合剤の予防投与は、予後を改善し、全体的な医療費を低下させることが示唆されている。ST合剤に対してアレルギーがある場合はpentamidineの吸入またはdapsoneの連日投与を行うべきである。pentamidineの吸入は、費用は増加するが、いくらかの予後改善が期待できる²⁾。

ST合剤予防投与の毒性は、薬剤中のスルホンアミドの部分によるものである。また、MTXとの相互作用も骨髄抑制の危険性を増大させる。しかし、理論的にはMTXとST合剤には相互作用があるが、血管炎においてMTXが使用された研究では、低用量のST合剤では臨床的にはほとんど問題がなかった【推奨度C】。しかし、MTX使用中の患者では、ST合剤は特に血小板減少などの造血障害、肝機能障害などの副障害に注意して使用しなければならない。PCPの危険性は、CYとGC薬の量に関係するので、現在使用されている両剤の総使用量を少なくすれば、おそらく危険性を減らせるものと思われる【推奨度C】。

(2) 真菌感染症

免疫抑制療法下の患者では真菌感染の危険性が高いため、EUVASの研究では、免疫抑制療法下の患者は、nystatin、経口のfluconazole、amphotericin Bなどの抗真菌薬の予防

的投与を考慮すべきであると示唆している。

(3) 黄色ブドウ球菌の抑制

疾患の原因となっているかどうかや、その機序は不明であるが、鼻腔内における黄色ブドウ球菌の保有は、GPA患者における再燃増加と関係が示唆されている⁶⁾。このことから原発性全身性血管炎の治療を受けているすべての患者、とくにGPAの患者は、長期のmupirocinの経鼻治療が推奨される。

(4) 抗酸菌感染症

強力な免疫抑制療法を受ける患者は、潜在性の結核の再活性化の危険がある。それよりも頻度は低いが、新たな結核の発症の危険性もあるため、すべての患者において詳細な病歴をとり、診察を行い、胸部X線を撮影して結核の危険性を評価すべきである。抗TNF抗体製剤を開始する患者が遵守すべき、英国胸部疾患学会による、結核の危険性の評価ならびにマネージメントのガイドラインを参考にすることが推奨される⁷⁾。

(5) ワクチン

生ワクチンの使用は、免疫抑制療法終了から少なくとも3か月間は避けるべきである⁸⁾。免疫抑制療法中の患者における生ワクチンの使用についてのさらなるアドバイスは、BSRのガイドラインを参考にすること。

免疫抑制療法を受けている患者は、肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチンの接種を受けることが推奨される。肺炎球菌ワクチンとは対照的に、インフルエンザワクチンは毎年接種されなければならない。患者は肺炎球菌に対する抗体価を測定し、必要ならば再接種を受けなければならない⁹⁾。

帯状疱疹ウイルスの抗体価は、CY治療を開始するすべての患者で測定されなければならない。しかしながら、その結果によって治療開始を遅らせるべきではない。接触の危険性が確実であれば、帯状疱疹ウイルスに特異的なγグロブリンの投与を検討する【推奨度C】。

ワクチンへの反応が減弱する可能性があること、全身性の感染に発展する危険性があることから、免疫抑制療法中の患者には生ワクチンを使用すべきではない。免疫抑制状態にある患者では、抗体価は早急に減少し、頻回の追加投与が必要になることによる⁸⁾。

(6) B型肝炎、C型肝炎、その他

原発性全身性血管炎では、強力な免疫抑制療法を行うた

め、パルボウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルスの適切な血清学的検査を行うべきである。

C型肝炎関連のクリオグロブリン血管炎では、抗ウイルス療法を行う【推奨度B】。各種インターフェロンα製剤が寛解をもたらすことが報告されている¹⁰⁻¹⁴⁾。インターフェロンα単剤よりも、ribavirin (リバビリン)を併用したほうが有効性が高いようである^{15, 16)}。しかし、インターフェロンα中止による再燃も多く、そのような症例では長期にわたる治療が必要である。治療は肝臓専門医との連携の下で行うべきである。

B型肝炎関連のPANでは、抗ウイルス療法、血漿交換とGC薬の併用療法が推奨される【推奨度C】。抗ウイルス薬とともに、高用量のGC薬を使用し、2週間おきに減量することを推奨する。この治療法に血漿交換を併用した場合、高率に寛解に導入することが可能である¹⁷⁾。難治例におけるrituximabの使用に関するデータは限られている¹⁸⁾。この状態での治療も肝臓専門医とともに行うべきである。

B. 膀胱毒性

ステートメント

- (1) 出血性膀胱炎の早期発見のためには定期的な尿検査を施行すべきである【推奨度C】
- (2) CYの膀胱毒性を最小限に抑えるために、水分の摂取(～3L/日)【推奨度B】とmesna(2-mercaptoethane sulphonate sodium、メスナ)の使用が推奨される【推奨度D】
- (3) 出血性膀胱炎を発症したら、CYの使用を中断することが望ましい。血管炎などの状態が生命に危険を及ぼすような状況であれば、MTXなどその他の免疫抑制療法に切り替える必要がある【推奨度D】

根拠と解説

出血性膀胱炎の臨床症状は、膀胱刺激症状、排尿時痛、下腹部の違和感などが主で、無症候性血尿のみの場合も多いので、早期発見のためには定期的な尿検査を施行すべきである。

経口または経静脈的に投与されたCYは肝で代謝された

あと、非アルキル化代謝物アクロレインとして腎臓を経由して膀胱内に排泄される。出血性膀胱炎は、そのアクロレインが直接膀胱に作用し、粘膜に発赤、浮腫、潰瘍などが生じ、その結果組織は虚血に陥り、創傷治癒が障害され、毛細血管の拡張・新生が起こり易出血性になると考えられている¹⁹⁾。膀胱内に尿を長時間貯留しておく、アクロレインが濃縮され、さらに炎症が起こりやすくなる。そのため予防方法としては、点滴や経口水分摂取を多くし、頻繁に排尿をすることにより代謝物を薄めることが推奨されている。具体的には、IVCY前から投与終了後数時間は点滴を行い、その後は3日間経口水分摂取を積極的に行うことが推奨されている²⁰⁾。またBSR/BHPRのガイドライン²¹⁾では、1日3Lまでの水分摂取を推奨している。

CYの間欠的静注療法に比べて連日経口服用療法は治療期間が長く、総投与量が多くなることなどから、膀胱毒性が強くなる。一方、リウマチ性疾患に対するCY療法としては、間欠的静注療法が標準的になってきており、ループス腎炎では20年以上も前から標準療法となっている²²⁾。血管炎やリウマチ領域におけるCYの間欠的静注療法では、癌治療の際に使用される大量CYの経静脈投与で経験する出血性膀胱炎の頻度に比べて非常に低い。

IfosfamideやCYの膀胱毒性の予防薬として、メスナが非常に有効な薬剤であることが報告されている。Howsら²³⁾は、CY使用後の骨髄移植患者に対する前向きランダム化試験で、対照群である強制利尿群に比してメスナ使用群では有意に出血性膀胱炎の発症を抑えると報告している。またMonachら²⁰⁾は、CYの間欠的静注療法を受けた471例のうち3例のみに出血性膀胱炎を認め、その3人もメスナを使用していなかったと報告している。CYの血中半減期は6-7時間であるが、メスナの血中半減期は90分であるため、メスナがCY治療中に膀胱内に存在するように投与しなければならない。

しかし、メスナの血管炎症候群に対するCY使用時の膀胱保護効果については、未だ議論の余地がある。BSR/BHPRのガイドライン²¹⁾では、CYの間欠的静注療法を受けるANCA関連血管炎の患者には膀胱毒性に対する保護を目的としたメスナの使用を検討するべきであるとしている。同様にEULARのガイドライン²⁴⁾でも、CYパルス療法を受ける患者には、経口または静注のメスナの投与をするべきであるとし、CYの連日経口服用療法の患者にも有

効であるかもしれないとしている。

いったん出血性膀胱炎を発症したら、CYの使用を中断することが望ましい。しかし、血管炎等の状態が生命に危険を及ぼすような状況であれば中止はできないが、更なるCYでの加療は膀胱障害をさらに悪化させる危険性があるため、MTXなどその他の免疫抑制療法に切り替える必要がある。

出血性膀胱炎の発症頻度は予防方法の普及により減少したが、一旦発症した場合には基本的に泌尿器科医などの専門医への相談が必要である。

具体的な出血性膀胱炎の対応については、厚生労働省発行の重篤副作用疾患別対応マニュアル（出血性膀胱炎）⁸⁹⁾を参照していただきたい。

C. 催腫瘍作用

ステートメント

- (1) CYによる出血性膀胱炎や膀胱癌の最も感度のよい検査は、定期的（3～6カ月に一度）な尿検査であり、非糸球体性血尿の有無に注意し、投与終了後も定期的に検査することである【推奨度C】。また、非糸球体性血尿や出血性膀胱炎再発がみられた場合は、尿細胞診、膀胱鏡を行うことが望ましい【推奨度B】
- (2) 二次発癌を抑えるためには、まずCYの総投与量を少なく抑えることが重要である。また、禁煙も必要である【推奨度C】

根拠と解説

免疫抑制薬投与中の二次発癌の危険性は常に問題となる^{90,91)}。多くの報告では、CYの総投与量および投与期間は出血性膀胱炎のみならず、膀胱癌発症に関係があるとしており、Monachら²⁰⁾は先行する出血性膀胱炎は将来的な膀胱癌発症に関連があるとしている。出血性膀胱炎と同様にacroleinの膀胱粘膜上皮に対する直接の障害が発癌を誘発すると考えられている。膀胱癌以外にも、悪性リンパ腫、皮膚癌なども報告^{25, 26)}されており、以下にいくつかの報告を示す。

Faurschouら²⁷⁾は、GPAにおいて、2121 person-yearsで50例の癌（standardized incidence ratios; SIR 2.1）が発症し、中でも急性骨髄性白血病（AML）ではSIR 19.6、

膀胱癌ではSIR 3.6、非メラノーマ皮膚癌ではSIR 4.7と高率でありであり、さらにCYを36g以上投与した群に限ってみると、AMLはSIR59.0、膀胱癌はSIR 9.5とさらに高率になることを報告している。Westmanら²⁸⁾は、GPAまたはMPAにおいて、皮膚癌の危険性は10.4倍、膀胱癌では4.8倍、lymphomaで3.7倍増加し、なかでもCYを12ヶ月以上投与した群においては、膀胱癌で11.5倍、lymphomaで8.5倍とさらに危険性が増加することを報告している。しかし一方でHeijlら⁹²⁾は、EUVASの4つの臨床研究から、5年間の経過観察では非メラノーマ皮膚癌のみが増加していると報告している。

Talar-Williamsら²⁹⁾は、CY治療を受けているGPAの50%に非糸球体性血尿を認め、その57%が膀胱鏡でCY関連膀胱障害と診断され、5%に膀胱癌を認めた。これは一般住民の31倍という高率であり、さらに65歳未満に限ってみると51倍にもなると報告している。特に、CYを100g以上投与している群では、12%という高率で膀胱癌を発症しているが、残念ながら統計学的にはCYの総投与量、投与期間は膀胱癌の危険因子にはならなかった。 Kaplan・マイヤー法を用いた解析では、膀胱癌の累積危険率がCY投与後5年で2%、10年で5%、15年で16%と報告している。一方、Knightら³⁰⁾は、GPAにおいて膀胱癌の発症にはCYの総投与量と投与期間の両方が関与するとし、膀胱癌の累積危険率はCY投与後10年で2%、16年で10%と報告している。また、Le Guennoらは⁹³⁾、IVCYの方が従来の連日経口服用療法よりも膀胱毒性が低く、総投与量の増加とともに尿路系癌の危険性が上昇すると報告している。

CY以外の免疫抑制薬では二次発癌についてははっきりしていないが、種々の免疫抑制薬を使用する腎移植患者において、non-Hodgkin lymphoma、皮膚扁平上皮癌などが増加することが報告されている³¹⁾。Westmanら²⁸⁾は、GPAまたは顕微鏡的多発血管炎において、12ヶ月以上のアザチオプリンの投与で皮膚癌のリスクが16倍、膀胱癌のリスクが6.1倍、また48ヶ月以上の副腎皮質ステロイド薬の投与で皮膚癌のリスクが20.8倍、膀胱癌のリスクが6.9倍増加すると報告している。近年、GPAに対して抗TNF- α 療法が行われるようになったが、CY単独投与群に比べて併用療法群で癌の発生が多くなることが報告されており³²⁾、Silvaら⁹⁴⁾はGPA症例の長期観察の結果、抗TNF- α 薬の非使用群のSIR1.7に比し、使用群のSIRは3.8と高率であることを

報告した。Faurshouら²⁷⁾も、CY単独よりもDMARDsを併用した群において、膀胱癌、皮膚癌のSIRが上昇したと報告している。さらにTarellaら⁹⁵⁾は、近年AAVへの使用頻度が増えているリツキシマブが、lymphoma治療時に固形癌の発症頻度が2.1倍になることを報告している。しかし、いずれの報告も解析に十分な症例数がなく、今後の研究が必要である。

二次発癌を少しでも抑えるためには、まずCYの総投与量を少なく抑えることが重要である。そして出血性膀胱炎の予防と同様に、メスナの使用と十分な利尿が行われている。また、EULARのガイドライン²⁴⁾でも喫煙者には特に注意が必要としており、非喫煙者に比して早期に、そしてより少量のCYでも膀胱癌を発症する危険性があるとしているため、禁煙を心がける必要がある。Talar-Williamsら²⁹⁾は、CYによる出血性膀胱炎や膀胱癌の最も感度のよい検査は、定期的(3-6ヶ月に一度)な尿検査であり、非糸球体性血尿の有無に注意し、投与終了後も定期的に検査することを推奨している。BSR/BHPR²¹⁾、EULAR²⁴⁾のガイドラインでも、非糸球体性血尿や出血性膀胱炎の再発がみられた場合は、尿細胞診、膀胱鏡を行うことを推奨している。また、非メラノーマ皮膚癌の増加を抑えるために、AAVの患者には直射日光をさけ、日焼け止めを使用することが推奨されている³¹⁾。

D. 心血管 (血栓含む)

ステートメント

- (1) 心血管合併症/AAVの患者は、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病のスクリーニングを行い、適切に治療されるべきである【推奨度C】。また、患者は禁煙することを強く推奨する【推奨度C】
- (2) 血栓塞栓症/AAVの患者に対して、長期臥床時には予防的抗凝固療法の導入について検討する【推奨度B】。これらの患者には、血栓塞栓性疾患の危険因子を除去することに努め、血栓塞栓性疾患の合併を強く疑うべきである【推奨度B】

根拠と解説

- (1) 心血管合併症/AAVの患者は一般的に死亡リスクが高く、しばしば腎機能障害を伴う³³⁾。AAVにおいても、

内皮機能障害、頸動脈内膜肥厚、ankle-brachial pressure indices (ABI) などの動脈硬化性マーカーが亢進していることが報告されている³⁴⁻³⁶⁾。さらに、心血管イベントも慢性腎臓病 (chronic kidney disease ; CKD) よりも頻度が高い (ハザード比 2.23, CI 1.1-4.4, $p < 0.017$) ことも報告された³⁷⁾。このMorganらの報告においても、AAV群の平均eGFRは、43mL/分/1.73m²であり、CKDステージ3の症例が多く含まれていた。このように、原発性全身性血管炎/AAVの患者は、CKDを呈することが多く、さらにCKDよりも心血管リスクが高いことが示されており、心血管合併症の予防と早期発見、早期治療が大切である。

心血管合併症の予防は、CKD診療ガイドライン2013に準じて行なう³⁸⁾。食塩3～6g/日の減塩は、高血圧の発症予防のためにも大切である^{38, 39)}。高血圧症例の降圧目標血圧は、140/90mmHg未満であり、糖尿病合併症例や蛋白尿が多い症例では、130/80mmHg未満を目標とする。第一選択薬の降圧薬は、レニン-アンジオテンシン系阻害薬であるACE阻害薬あるいはARBである。第二選択薬は、カルシウム拮抗薬あるいは少量のサイアザイド系利尿薬である。ヒドララジンは、ANCA関連血管炎の発症と関連するとした症例報告が散見されているので、併用時には注意する。

ANCA関連血管炎では、ステロイドを用いることが多く、糖尿病の発症には十分に注意する。糖尿病がある場合は、目標HbA1c 6.5%未満に厳格な血糖コントロールを行なう。脂質異常症がある場合は、LDLコレステロールの目標は120mg/dL未満 (できれば100mg/dL未満) が推奨される。スタチンを用いた治療により、CKDおよびCVDの進行・発症予防が期待される。ANCA関連血管炎の発症に喫煙はリスクとならないとの報告があるが⁴⁰⁾、喫煙は心血管疾患の重要な危険因子である。ANCA関連血管炎と診断された場合は、禁煙を守り心血管リスクの低下を試みる。

- (2) 炎症性疾患の発症時には、血栓塞栓症の発症するリスクが高まる⁴¹⁾。Merkelらによる前向き研究により、GPA患者では、静脈性血栓塞栓症を0.7/100人・年発症することが示され、健常者の実に20倍近いリスクがあることが報告された⁴²⁾。特に、原発性全身性血管炎/AAVの活動期に血栓塞栓性疾患合併のリスクが高い^{43, 44)}。

さらに、ネフローゼ症候群を合併しているとリスクが高まる。そこで、長期臥床、75歳以上、血栓塞栓症の既往など古典的危険因子の有無を検討し、血栓塞栓症の発症予防策の必要性を検討する。特に40歳以上の患者で、3日以上運動制限される場合は、血栓塞栓症の予防が必要である⁴⁵⁾。『肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン』を参考に、リスクレベルを検討し予防する⁴⁶⁾。リスクレベルに付加的な危険因子を加味して、総合的なリスクを考える。同ガイドラインによると、ネフローゼ症候群や炎症性腸疾患では中等度の基本リスクがあるとされている。AAV自体のリスクに関しては言及されていない。

血管炎にネフローゼなどの腎病変を合併している場合や感染症を合併すると、リスクはかなり高まると考えられる。中リスクでは弾性ストッキングあるいは間欠的空気圧迫法、高リスクでは間欠的空気圧迫法が低用量未分画heparin (ヘパリン) (8時間もしくは12時間ごとに未分画heparin 5,000単位を皮下注射する方法)、最高リスクでは弾性ストッキングあるいは間欠的空気圧迫法と低用量未分画heparinの併用を行うが、用量調節未分画heparin療法 [最初に約3,500単位の未分画heparinを皮下注射し、投与4時間後のAPTT (activated partial thromboplastin time) が正常上限になるように、8時間ごとに未分画heparinを前回投与量±500単位で皮下注射する] 単独でもよい。また、warfarinの内服単独により、PT-INRが1.5～2.5となるようにコントロールしてもよい。AAVの症例を管理する場合には、血栓塞栓症の合併の可能性を考え、発症予防、早期発見・早期治療を心がける。

E. 骨粗鬆症

ステートメント

- (1) 原発性全身性血管炎の標準的治療を受けている患者は、高用量のステロイドおよび長期の治療を受けるため、ステロイド性骨粗鬆症のリスクが高まる【推奨度C】
- (2) ステロイド性骨粗鬆症を予防するために、カルシウムやビタミンDの補給とともにビスホスホネート (bisphosphonate ; BP) 治療を受けるべきである【推奨度A】。腎機能障害時および閉経前の女性では、運動の必要性に注意する。最近のステロイド性骨粗鬆症予防ガイドラインに沿って治療を行う【推奨度A】

根拠と解説

- (1) AAVの治療に経口および静注ステロイド薬を基本とした免疫抑制療法が用いられる。GCは、小腸でのカルシウム吸収を低下させ、尿中カルシウム排泄を増加させる。よって、AAV患者ではステロイド性骨粗鬆症の発症リスクが高まる。実際、AAVに関する報告で、ステロイド使用と腰椎骨密度低下との関連性が報告されている^{47, 48)}。さらに、AAVの多くの症例では、腎臓合併症を有する⁴⁹⁾。腎臓合併症の発症3カ月を経過しても、尿所見あるいは腎機能が完全に回復しないことが多く、CKDへと移行することから、骨ミネラル代謝異常を念頭にいた対応も必要となる。このように骨粗鬆症は、AAVや腎機能障害と共存し、特に高齢者ではよく認められる重要な合併症である。
- (2) ステロイド性骨粗鬆症に対する治療指針は、2002年に英国内科学会、英国骨粗鬆症学会、英国骨と歯学会から、2004年に日本骨代謝学会のステロイド性骨粗鬆症診断基準検討小委員会などから、『ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療に関するガイドライン』が提案されている^{50, 51)}。骨密度の変動を観察するため、ステロイド治療前には骨密度および胸腰椎X線をルーチンに測定することが望まれる (6カ月~1年ごと)。経口ステロイドを3カ月以上使用中または使用予定で、脆弱性骨折、骨密度YAM 80%未満、PSL換算5 mg/日以上投与のいずれかを認める場合に治療を開始する。第1選択薬は多くのエビデンスを有するBP製剤である。し

かし、腎機能が低下した症例では、薬剤の排泄が遅延する可能性がある。また巣状糸球体硬化症、急性尿細管壊死および腎機能悪化などの関連が報告されており、BP製剤の使用に関して注意が必要である。

一方、米国においては、BP製剤がCKDステージ3~4の患者に対して処方されている実態⁵²⁾や一部有効性を示すデータが報告されている⁵³⁾。日本では、腎機能が高度に低下している場合は、etidronate (エチドロネート)、risedronate (リセドロネート) は禁忌であり、alendronate (アレンドロネート) およびminodronate (ミノドロネート) は慎重投与となっている。BP製剤の有用性を十分に評価するために、今後の臨床データの蓄積が必要である。このようにBP製剤の使用は、腎機能、骨粗鬆症の程度やリスクを総合的に判断して使用の可否を判断する。また、使用時には腎機能の変動に注意する。2010年ACRから「ステロイド性骨粗鬆症の予防と治療に関する勧告」が発表された⁵⁴⁾。同勧告では女性は閉経前後、男性は50歳以上/未満で分け、ステロイドの使用量・投与期間により分類し、さまざまなBP製剤やヒト組換え型副甲状腺ホルモン (teriparatide) を推奨している⁵⁴⁾。第2選択薬は、活性型ビタミンD、ビタミンK2製剤である。活性型ビタミンD製剤は、CKD-MBD (骨ミネラル代謝異常、mineral and bone disorder) における二次性副甲状腺機能亢進症の治療としても推奨されており³⁸⁾、生命予後を改善する可能性が示唆されている⁵⁵⁾、高カルシウム血症の発症リスクが高まることが知られており注意して使用する。ステロイド性骨粗鬆症においても原発性骨粗鬆症と同様に、生活指導、栄養指導、運動療法が必要である。最近の報告では、エストロゲン受容体作動薬であるraloxifene (ラロキシフェン) が閉経後のCKDにおいても有用であるとの報告がある⁵⁶⁾。

骨粗鬆症の予防は、その存在を認識することから始まる。AAVの治療開始前に骨粗鬆症の評価をすることが大切であり、積極的な治療を早期から開始する必要がある。WHOにより骨折リスク評価ツール (Fracture Risk Assessment Tool ; FRAX) が開発された⁵⁷⁾。簡便なソフトウェアであり参考にするとともに、その有用性について今後検討する必要がある。

F. 不妊

ステートメント

- (1) 生殖年齢および若年の患者に対してIVCYを行うと不妊のリスクが高まり、蓄積量と年齢が、妊孕性および無月経と関連する【推奨度B】
- (2) 父親になることを望む男性患者、小児および閉経前の女性に対しては、精子および卵子の凍結保存を含めた対策を含めたカウンセリングを行う。配偶者のある挙児希望のある女性では、凍結胚の保存を検討する【推奨度C】。
 卵巣保護には、ゴナドトロピン（性腺刺激ホルモン；GTH）アナログが有用である【推奨度B】

根拠と解説

- (1) AAVは、比較的高齢者に発症することが多いので、SLEのような膠原病ほど妊娠や出産報告がない。そこで、AAVと不妊との関連性については、直接因果関係があるか否かは明らかではない。しかし、生殖可能年齢で罹患した場合は、AAVの治療の副作用としての不妊に注意を要する。男性および女性の不妊は、CY治療の合併症として知られている。CYは、米国では10%以上の症例で、卵形成および精子形成を障害し、場合によって不可逆性の性腺抑制作用を有すると考えられている。日本のCY内服錠の添付文書には、無精子症、卵巣機能不全、無月経の発生が0.1～5%とされている。しかし、注射用CYでは、再評価結果における安全性評価例の集計で、無月経は5%未満であるが、無精子症および卵巣機能不全は、頻度不明とされている。
 不妊などのエビデンスは、おもにSLEなどの他の病態において確立されている。女性の不妊は、CYの蓄積量と治療時の年齢が高いことに関連していると報告されている。0.5～0.75mg/m²のCY静脈投与を受けた増殖性ループス腎炎患者女性67人（平均年齢31.1±8.4歳、17～46歳）の研究では、18カ月の治療期間内に、CYの平均投与量888.1±268.8mg/パルス、平均パルス数8.8±2.4（2～12回）であったが、比較的少ない蓄積量の若年の患者で不妊や無月経が可逆的であった⁵⁸⁾。よって、CYの投与量は最小量にとどめるべきである。
- (2) すでに配偶者が存在する女性患者で妊娠を希望する

場合は、CY治療前に凍結胚の保存を検討する。凍結胚からの妊娠に関しては、治療法が確立しつつある⁵⁹⁾。配偶者がいない未婚の女性では、卵子の保存を検討するが、日本産婦人学会では正式に卵子の凍結保存を治療行為として認めていない。研究的にART（assisted reproductive technology）登録施設で施行される例がある。卵子の保存やそれを用いた受精の成功率は低く、いまだ十分に確立されているとはいえない⁶⁰⁾。卵子の採取には、排卵誘発剤の使用や卵の採取などの侵襲的手技を要すること、1カ月以上の期間がかかることなどを考慮する。

近年、GTH作働薬を用いた卵巣保護について検討されている。九つの研究のメタアナリシス（合計366名の女性）では、CYなどの化学療法時のGTH療法による卵巣保護作用は、不使用症例に比較して68%の改善（RR=1.68、95% CI 1.34-2.1）、妊娠率に関しても65%の高率（RR=1.65、CI 1.03-2.6）であった⁶¹⁾。今後、日本人でのデータの集積が必要であるが、期待できる薬剤である。ただし、日本では化学療法時の卵巣保護を目的とした、保険適応はいまのところない。また、日本人におけるGTH療法についてもデータは不十分である。よって、挙児希望のある女性患者では、主治医とよく相談し、これらの治療を含めたカウンセリングを受けることが重要である。

思春期以降の男性についても、同様にCY治療時には不妊の可能性を検討する。しかし、SLE治療にCYを必要とする多くの症例は女性であるため、自己免疫疾患に対するCYの男性不妊に与える影響はよく知られていない。ただし、CYを大量あるいは長期使用する場合には、挙児希望のある男性では精子の凍結保存が有用な場合がある。精子の凍結保存は、自己免疫疾患や腎疾患患者の精子を治療前に採取することにより、将来の妊娠を可能にする確立された治療法である^{62, 63)}。しかし、化学療法時の精子凍結保存に関する保険適応はない。治療前の精子の凍結保存に関しては、どの施設でも行っているわけではないので、主治医と十分に相談して検討する。喫煙は精子の濃度を20%低下させることが知られており、挙児希望の男性患者には禁煙を勧めることも必要である⁶⁴⁾。

4.4.2 日本の現状：JMAAVの結果をふまえて

A. 感染症予防ガイドライン

基本指針

臨床病型・CYの使用・ステロイド薬初期投与量やパルス療法自体は統計学的に有意な感染リスクではなく、標準治療に沿った治療をためらうべきではない。AAVの寛解が最重要課題であることが前提である。

ステートメント

- (1) わが国の標準治療を行う際の重症感染症の合併率は高いことに注意すべきである【推奨度D】
- (2) CY+ステロイドパルス併用療法を要した場合は、特に感染症発症に留意することが推奨される【推奨度C】
- (3) 治療により寛解に至ったら、ステロイド薬の減量速度や維持量に留意することを推奨する【推奨度C】
- (4) 結核のリスクを考慮し、必要に応じて結核に対する予防投与を行うべきである【推奨度C】
- (5) PCP発症の予防のため、全例、とりわけCY使用例においては、ST合剤の予防投与が推奨される【推奨度B】
- (6) 既存の肺障害があるなど重篤な肺真菌症のリスクがある症例には、経口アゾール系抗真菌薬の予防投与が推奨される【推奨度C】
- (7) 一度感染症を合併した症例は、反復する可能性が高いことに留意すべきである【推奨度D】
- (8) 免疫抑制療法を受けている患者は、肺炎球菌ワクチン、毎年のインフルエンザワクチンの接種を受けることが推奨される。生ワクチンの使用は、免疫抑制療法終了から少なくとも3か月間は避けるべきである【推奨度C】
- (9) 治療前から免疫抑制療法中、あるいは治療終了後にわたり、B型肝炎、C型肝炎の適切な血清学的検査を行うべきである【推奨度B】

根拠と解説（JMAAVの結果を含む）

推奨度については、BSR/BHPRのガイドライン²¹⁾ およびEULARの推奨²⁴⁾ に基づき記載した。JMAAVの結果はカテゴリ-3のエビデンスレベルであり、それに基づく推奨は基本的には【推奨度C】とした。合併症小委員会で議

論し得られた結論で班会議で承認されたものは、カテゴリ-4のエビデンス（from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities）と考えられ²⁴⁾、【推奨度D】とした。

(1) わが国の標準治療を行う際の重症感染症の合併率は高いことに注意すべきである【推奨度D】

JMAAV解析対象48症例についての「有害事象報告書」、「VDI報告書」および合併症に関する個別の二次アンケートにより情報抽出し解析した結果、感染症29件・19例（軽症なものを除く）を認め、うち重症感染症グレードIVが2件、感染症による死亡例（グレードV）が2例あった。感染症の発症時期は平均約200日であり、その内訳は、細菌感染症（11件）、真菌感染症（6件）、PCP（3件）、ウイルス感染症（7件）、未分類（2件）であった（表4.26）。

これは、代表的な海外の試験CYCAZARAM¹⁾（18ヶ月観察）における144例中33件の感染症、CYCLOPS²⁾（18ヶ月観察）のIVCY群67例における19件およびRITUXVAS³⁾（12ヶ月観察）のIVCY群11例における3件・2例と比較しても感染症合併率が高い可能性があるが、MPAとGPAの比率の違いやステロイドの漸減様式（これら3試験ではJMAAV試験よりも早い漸減）などから単純な比較はできない。一方、死亡または死亡の恐れのある感染症（Grade 4以上）は、JMAAV試験は3/48（6.3%）、CYCAZARAM試験は11/155（7.1%）であり、ほぼ同じ確率であった。

他の維持療法オープンラベル比較試験（MTX vs CY、対象の87%がGPA、平均年齢58歳）では、寛解導入後12カ月の観察で、全体の感染症が21%、重篤な感染症が5%⁶⁶⁾、寛解導入オープンラベル比較試験（MTX vs CY、GPA94%、平均年齢53歳、18ヶ月観察）は、中等度以上の感染症が18%、重篤8%⁶⁷⁾であった。

JMAAV試験、海外の試験とも、感染症がAAVの合併症としては最も頻度が高く重篤であり、最大の注意をはらうべきである。

(2) CY+ステロイドパルス併用療法をする場合は、特に感染症発症に留意することが推奨される【推奨度C】

感染症合併リスク因子を抽出する目的で、感染症合併群と非合併群を比較した多変量解析を行なった。JMAAV症

表4.26 細菌感染症の一覧

	内容	発症時期 (病日)	AAV病型	CY
呼吸器感染症	肺炎	14	全身	有
	誤嚥性肺炎	29	肺・腎	有
	気管支炎	101	腎	無
	非結核性抗酸菌症再燃	125	RPGN	無
	肺炎（血培よりγ連鎖球菌）	371	腎・神経	有
尿路感染症	尿路感染症などで死亡（大腸菌）グレードV	270	RPGN・肺・神経	有
	尿路感染症（尿培よりKlebsiella）	425	全身	有
	尿路感染症→敗血症（大腸菌）グレードIV	476	重症・抵抗性	有
	腎盂腎炎→敗血症（大腸菌）グレードIV	495	肺・腎	有
軟部	蜂窩織炎（培養なし。いずれも臨床診断）2件は同一患者	200	胸膜・心膜炎	無
		462		

AE重症度：死亡に至った感染症グレードV、生命を脅かす感染症グレードIV

[有害事象共通用語規準V3.0（CTGAEv3.0日本語訳JCOG/JSGO版2004年10月27日）より]

例全データの中から、候補リスクとして年齢・性別・臨床病型（治療開始前に登録する重症度分類）・ANCA値・eGFR・糖尿病の有無・ステロイド初期投与量・ステロイドパルス療法の有無・CY投与の有無をあげ、ロジスティック回帰分析、さらにステップワイズ変数選択法を用いて解析した。結果、「CY投与かつステロイドパルス療法」のみが統計学的に有意なリスク因子であった。CY+ステロイドパルス群とCY+血漿交換療法群を比較したMEPEX試験⁶⁾においては前者の感染リスク増大はなく、比較的新しい臨床試験RITUXVASにおいては比較する2群ともに初期治療にステロイドパルスを組み込んでいることから、CY+ステロイドパルス併用療法の必要性和リスクのバランスを総合的に判断する必要がある。

(3) 治療によりAAVが寛解に至ったら、ステロイド薬の減量速度や維持量に留意することを推奨する【推奨度C】

JMAAV試験では、細菌感染症（11件）、真菌感染症（6件）、PCP（3件）、ウイルス感染症（7件）、未分類（2件）の5群おのおのについて、前述と同様の説明因子を用いて多変量解析を行った（各種感染症ごとの詳細は他項参照）。ウイルス感染症で「CY投与かつステロイドパルス療法」がリスクになる傾向がみられたが[オッズ比20.18(0.91-1319.04)]、他においては有意な因子はあげられなかった（症例数不足による解析不能も含む）。統計学的には証明できなかったが、以下に述べる留意すべき重要事項が見つかった。

すべての感染症の発症日（治療開始後の病日）は、中間値137日、平均値200日であったため、この2時期についてステロイドの積算総投与量を解析した。この2時点におけるステロイド総投与量は、感染群において非感染群に比

し、統計学的に有意に多いことが示された（いずれの時点においても $p=0.05$ ）。すなわち、感染症発症群においてはステロイドの漸減速度が遅いか、維持量が高かった可能性がある。また、137病日における平均ステロイド投与用量（プレドニゾロン：PSL換算mg/日）は感染群（ 16.4 ± 5.3 ）・非感染群（ 13.4 ± 4.5 ）間に有意差はないが⁷⁾、治療開始3ヶ月後にPSL15mg相当を目指すCYCAZAREMのprotocolと比較すると高用量であったと言える。

細菌感染症は全体としてみると全期間にわたって発症していたが、3件あったグレードIV以上の重篤な感染症はいずれも大腸菌による尿路感染症で、全例が治療開始後長期経過してから（200病日以降）発症し、すべてCY併用群であったということは特記すべき事項である。また、ウイルス感染症の大半を占めた帯状疱疹4件はいずれもCY投与群だったが、全例とも適切な治療により重篤化せず軽快した（グレードIII）。

(4) 結核のリスクを考慮し、必要に応じて潜在する結核症に対する治療を行うべきである【推奨度C】

JMAAVの48例には、再燃・新規感染を含めて、結核症の発症はなかった。BSR/BHPRガイドライン²¹⁾では、抗酸菌感染症に関する項目があり、すべての患者に詳細な病歴をとり、診察、胸部X線検査を行って、結核のリスクを評価すべきである、とされている。AAVに用いられるステロイドやCYには、抗TNF抗体とは異なりマクロファージ系細胞を直接障害する作用はないので、治療早期の結核発症の頻度は高くないことは予想される。しかし、長期にわたる免疫抑制療法が行われた場合は、AAVが長期間経過してから、潜在する結核の再燃、もしくは新規発症の可能性があるため、十分注意すべきである。

表4.27 PGP発症3例の一覧

症例	背景		発症時			転帰
	病型	初期治療	病日	PSL (mg)	CY全mg	
76歳 女	3	PSL 30mg+CY (p.opulse)	71	20	1,600 (3回目投与の2日後)	ST合剤 4錠で治療し軽快。以後ST合剤予防投与
71歳 男	1	PSL 40mg+IVCY	273	10	500	ST点滴しいったん軽快したが、呼吸不全で死亡
69歳 女	3	PSL30mg+CY (p.opulse)	60	20	1,000 (2回目投与の9日後)	ST合剤+ステロイドパルスで軽快。以後ST合剤予防投与

(5) PCP発症予防のため、全例、とりわけCY使用例においては、ST合剤の予防投与が推奨される【推奨度B】

JMAAVの48例中ST合剤投与31例、非投与17例で、後者にのみ3例PCPを発症した(表4.27)。うち1例は肝障害のためST合剤中止後、約2カ月でPCPを発症した。3例中1例はPCP感染を契機に呼吸状態が悪化し、死亡した。比率の検定により、ST合剤非投与がPCP発症リスクの傾向となり、PCP予防にST合剤予防投与の効果が示された。ST合剤非投与群(17例)でのPCP発症リスクを抽出することは不可能であったため、PCP発症予防のためST合剤投与が推奨される(特にCY使用例)。⁸⁸⁾

(6) 既存の肺障害があるなど、肺の重篤な真菌感染リスク症例には、経口アゾール系抗真菌薬の予防投与が推奨される【推奨度C】

JMAAVに真菌感染症は6件(5例)生じており、その特徴として肺真菌症が多く、うち3件はアスペルギルス症であった(表4.25)。経口アゾール系抗真菌薬で予防投薬していた3例には真菌感染症を生じなかったが、amphotericin Bシロップ含嗽による予防群11例中1例で真菌感染症を生じた。また、これらの真菌感染予防の行われていなかった35例中4例(5件)で真菌感染症を生じたが、両群間に統計学的有意差は見いだせなかった(表4.29)。肺の重篤な真菌感染リスクとなりうる症例には、経口アゾール系抗真菌薬の予防投与が推奨される。

アスペルギルス感染症予防について、EULARや英国の本疾患治療のガイドラインには具体的な方針はなく、真菌感染症予防について英国のガイドライン内に「EUVASの臨床試験より、免疫抑制療法を受ける患者はnystatin(ナイスタチン)、経口fluconazole、amphotericin Bなどの抗真菌薬の予防投与を考慮すべき」とあるが、その根拠はPCPのように具体的ではない²¹⁾。

ヒト免疫不全ウイルス感染患者に対する日和見感染予防ガイドライン(CDC2009)には、アスペルギルス感染症

の一次予防に関するデータはないが、血液腫瘍と好中球減少症患者においてはposaconazole(ポサコナゾール、欧米でNoxafi[®])として販売されるトリアゾール系薬剤)がfluconazoleに比して有効であるとの記載がある⁶⁸⁾。米国感染症学会(IDSA)ガイドラインが推奨する侵襲性アスペルギルス症の予防法は上述のposaconazoleをリスクの高い移植片対宿主病(graft versus host disease: GVHD)患者、急性骨髄性白血病または骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndromes: MDS)患者に使用することで⁶⁹⁾、itraconazole(イトラコナゾール)も効果的かもしれないが副作用などの観点から使用できる症例に限られるとしている。腐食性アスペルギルス症(アスペルギローマや慢性肺アスペルギルス症など)に対する推奨予防法の記載はない。先天性免疫不全症である慢性肉芽腫症患者についてのitraconazoleによる真菌感染予防効果を示した報告がある⁷⁰⁾。

これらの他分野の情報より、推奨できるのは、既存の肺障害があるなどの肺アスペルギルス症のリスクが高いと思われる症例への抗真菌薬の投与を考慮すべきで、その際fluconazoleやitraconazoleの内服が候補となる[posaconazoleはわが国では未販売、voriconazole(ボリコナゾール)の予防効果に対するデータはない]。

(7) 一度感染症を合併した症例は、反復する可能性が高いことに留意すべきである【推奨度D】

JMAAV試験中の感染症29件(19例)のうち6例が複数回感染した。そのうち4例がCY非投与群、2例がCY投与群であった。複数回感染した症例のリスクについて検討したが、有意な因子は見つからなかった。したがって、一度感染した症例は二度目以降の感染に注意が必要であることの注意喚起とする。

(8) 免疫抑制療法を受けている患者は、肺炎球菌ワクチン、毎年インフルエンザワクチンを受けることが推奨される。生ワクチンの使用は、免疫抑制療法終了から少なくとも3カ月間は避けるべきである【推奨度C】

表4.28 真菌感染症6件の一覧

		病日	型	CY
肺4件	肺アスペルギローマ	282	RPGN・肺・神	有
	肺アスペルギルス	150	RPGN	有
	肺空洞症（アスペルギルス血清診断）*	34	肺・腎	無
	カンジダ肺炎	134	RPGN	無
他2件	食道カンジダ症*	107	肺・腎	無
	カンジダ眼内炎	137	RPGN・肺・神	無

※：同一症例

表4.29 真菌感染予防の有無と真菌感染症

		予防投与（例）	真菌感染（例）	発症率（%）
真菌予防あり	fluconazole	1	0	0
	itraconazole	2		
	fungizone（ファンギゾン）含嗽	11	1	9.1
	計	13 ^{a)}	1	7.7
真菌予防なし		35	4 ^{b)}	11.4

^{a)} 重複投与^{b)} 真菌予防なし群において4例・5件の真菌感染症あり。全体では5例・6件

インフルエンザワクチンは毎年接種されるべきである。肺炎球菌ワクチンは必要に応じて再接種されるべきである。

この項目は、BSR/BHPRガイドライン²¹⁾からの引用である。ワクチンへの反応が減弱する可能性があること、全身性の感染に発展する可能性があることから、免疫抑制療法中の患者には生ワクチンを使用すべきではない⁷¹⁾。また、免疫抑制状態にある患者では、各種抗体価は急速に減少し、より頻回のワクチン追加投与が必要になるかもしれない⁷²⁾。

(9) 治療前から免疫抑制療法中、あるいは治療終了後にわたり、B型肝炎、C型肝炎の適切な血清学的検査を行うべきである。【推奨度B】

原発性全身性血管炎では、強力な免疫抑制療法を行うため、B型肝炎、C型肝炎の適切な血清学的検査を行う必要がある。HBV再活性化による肝炎は重症化しやすいだけでなく、肝炎の発症により原疾患の治療を困難にさせるため、発症そのものを阻止することが最も重要である。強力な免疫抑制療法を行う際の基本的なHBV再活性化対策は、厚生労働省研究班による「免疫抑制・化学療法によるB型肝炎対策ガイドライン（改訂版）」^{74, 75)}に基づいて、2013年5月に改訂された日本肝臓学会によるB型肝炎治療ガイドラインに準拠する。すなわちHBV再活性化のリスクを有する免疫抑制を行う全ての患者に、治療前にHBV感染症をスクリーニングする。HBV感染のスクリーニングは、HBs抗原検査、HBc抗体およびHBs抗体検査、HBV DNA

定量検査を感度の高い測定法で系統的に実施する。HBV再活性化の可能性のある免疫抑制薬としては、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬（アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキセート、タクロリムス、ミゾリピン）、抗TNF- α 抗体薬をはじめとする全ての生物学的製剤などがあげられる^{86, 87)}。また、血液悪性腫瘍においてではあるが、リツキシマブを含む化学療法では、HBV再活性化のリスクが高く^{76, 78, 83, 84)}、特にステロイドとの併用療法時には劇症化率や死亡率が高いとされている^{73, 85)}。厚生労働省研究班の前向き研究の報告では、リウマチ性疾患・膠原病に対する免疫抑制療法による既感染者からの再活性が121例中6例にみられたが、再活性化の時期はいずれも治療開始後6ヵ月以内であった⁷⁷⁾。したがって、免疫抑制療法開始後および治療内容の変更後少なくとも6ヵ月間は、月1回のHBV DNAモニターリングが望ましい。6ヵ月以降のモニターリングに関するエビデンスは十分でなく、治療内容を考慮して間隔（1回/1から3ヵ月）および期間を検討する。リツキシマブ使用時については血液腫瘍での推奨に準じて治療中および治療終了後の少なくとも12ヵ月の間、HBV DNAを月1回の頻度でモニターするのがよいかもしれない。治療前のHBs抗原陽性や治療全期間のHBV DNAの値（2.1 log copies/ml以上）により核酸アナログ（エンテカビル）の投与を行う。他疾患ではあるが特にステロイドやメトトレキセートは投与中止後に再活性化による重症肝炎をきたすことが報告されている^{79~82)}。そのよ

うなことから、免疫抑制療法中に再活性化がみられた場合には、免疫抑制薬は直ちに中止せず、対応を肝臓専門家と相談するのが望ましい。

C型肝炎ウイルス抗体陽性の場合、トランスアミラーゼなどの生化学検査およびC型肝炎ウイルス量をモニターすることが勧められる。JMAAVではC型肝炎と関連する死亡例が報告され、RiCRAVではHBs抗原陰性、HBs抗体陽性患者よりB型肝炎ウイルスの再活性化によるde novo肝炎の発症を認めた。C型肝炎については詳細なデータは存在しないが、わが国ではウイルス性肝炎が多く注意を喚起すべきものと考え、B型肝炎と併せて【推奨度B】とした。

B. 合併症全般

JMAAV登録52症例のうち、除外症例を除く48症例が解析対象となった。これらについての「有害事象報告書」、「VDI報告書」より抽出し解析した結果、前述の感染症19例（29件：うち重症感染症グレードⅣが2件、死亡例グレードⅤが2例）以外に、心血管系イベント1例、脳血管イベント3例、糖尿病9例、脊椎圧迫骨折を含む骨折3例を認めた。CYの合併症として危惧された骨髄抑制・出血性膀胱炎についてアンケートで再調査した結果、これらについてグレードⅢ以上の発症はなかった。

感染症以外の対策や予防については、「4.4.1 グローバルな現状」を参照されたい。

4.4 文 献

- 1) Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, et al. Pneumocystis carini pneumonia: a major complication of Immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. Am J Resp Crit Care Med. 1995; 151: 795-799.
- 2) Chung JB, Armstrong K, Schwarts SJ, Albert D. Cost effectiveness of prophylaxis in patients with Wegener's granulomatosis undergoing Immunosuppressive therapy. Arthritis Rheum. 2000; 43: 1841-1846.
- 3) Jarrousse B, Guillevin L, Bindi P, et al. Increased risk of Pneumocystis carini pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis. Clin Exp Rheumatol. 1993; 11: 615-621.
- 4) Guillevin L, Cordler JF, Lhote F, et al. A prospective multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum. 1997; 40: 187-189.
- 5) Reinhold-keller E, Buege N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long term outcome in 155 patients. Arthritis Rheum. 2000; 43: 1021-1032.
- 6) Stageman CA, Tervaert C, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong M, Kallenberg CGM. Association of chronic nasal carriage of staphylococcus aureus and higher relapse rates in Wegener's granulomatosis. Ann Intern Med. 1994; 120: 12-17.
- 7) British # oracic society standards of care committee. BTS' recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF treatment. J orax. 2005; 60: 800-805.
- 8) British society for Rheumatology (2002) vaccination in the immunocompromised person. Guidelines for the patient taking immunosuppressant, steroids and the new biologic therapies. WWW.rheumatology.org.uk/
- 9) Gluck T. Vaccinate your immunocomprised patients. Rheumatology. 2006; 45: 9-10.
- 10) Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Interferon α -2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. N Engl J Med. 1994; 330: 751-756.
- 11) Mazzaro C, Colle R, Baracetti S, et al. Effectiveness of leukocyte interferon in patients affected by HCV-positive mixed cryoglobulinemia resistant to recombinant to α interferon. Clin Exp Rheumatol. 2002; 20: 27-34.
- 12) Adinolfi LE, Utili R, Zampino R, et al. Effects of long-term course of α interferon in patients with chronic hepatitis C associated to mixed cryoglobulinaemia. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1997; 9: 1067-1072.
- 13) Mazzaro C, Carniello GS, Colle R, et al. Interferon therapy in HCV-positive mixed cryoglobulinaemia. Ital J Gastroenterol Hepatol. 1997; 29: 343-350.
- 14) Cohen P, Nguyen QT, Deny P, et al. Treatment of mixed cryoglobulinaemia with recombinant interferon α and adjuvant therapies. A prospective study on 20 patients. Ann Med Interne (Paris) . 1996; 147: 81-86.
- 15) Saadoun D, Resche-Rigon M, # ibault V, et al. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinaemia vasculitis. : a long- term followup study. Arthritis Rheum. 2006; 54: 3696-3706.
- 16) Mazzaro C, Zorat F, Cornar C, et al. Interferon plus ribavirin in patients with hepatitis virus positive mixed cryoglobulinemia resistant to interferon. J Rheumatol. 2003; 30: 1775-1781.
- 17) Guillevin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, Leray E, et al. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome,

- and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore)* . 2005; 84: 313-322.
- 18) Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 2003; 101:3827-3834.
- 19) Hader JE, Marzella L, Myers RA, et al: Hyperbaric oxygen treatment for experimental cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *J Urol*. 1993; 149 (6) : 1617-1621.
- 20) Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum*. 2010; 62 (1) : 9-21.
- 21) Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* . 2007; 46: 1-11.
- 22) Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2005; 353 (21) : 2219-2228.
- 23) Hows JM, Mehta A, Ward L, et al. Comparison of mesna with forced diuresis to prevent cyclophosphamide induced haemorrhagic cystitis in marrow transplantation: a prospective randomised study. *Br J Cancer*. 1984; 50 (6) : 753-756.
- 24) Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (3) : 310-317.
- 25) West NJ. Prevention and treatment of hemorrhagic cystitis. *Pharmacotherapy*. 1997; 17 (4) : 696-706.
- 26) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992; 116 (6) : 488-498.
- 27) Faurischou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol*. 2008; 35 (1) : 100-105.
- 28) Westman KW, Bygren PG, Olsson H, et al. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9 (5) : 842-852.
- 29) Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. 1996; 124 (5) : 477-484.
- 30) Knight A, Askling J, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener's granulomatosis. *Int J Cancer*. 2002; 100 (1) : 82-85.
- 31) Knight A, Askling J, Granath F, et al. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63 (10) : 1307-1311.
- 32) Turnbull J, Harper L. Adverse effects of therapy for ANCA-associated vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009; 23 (3) : 391-401.
- 33) Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, Plaisance M, Pusey CD, Jayne DR. Pan-#ames Renal Research Group. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41: 776-784. (レベル3)
- 34) Kerekes G, Szekanez Z, Dér H, Sándor Z, Lakos G, Muszbek L, Csipö I, Sipka S, Seres I, Paragh G, Kappelmayer J, Szomják E, Veres K, Szegedi G, Shoenfeld Y, Soltész P. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J Rheumatol*. 2008; 35: 398-406. (レベル3)
- 35) Filer AD, Gardner-Medwin JM, Ambayraj J, Raza K, Carruthers DM, Stevens RJ, Liu L, Lowe SE, Townend JN, Bacon PA. Di#use endothelial dysfunction is common to ANCA associated systemic vasculitis and polyarteritis nodosa. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 162-167. (レベル3)
- 36) De Leeuw K, Kallenberg C, Bijl M. Accelerated atherosclerosis in patients with systemic autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1051: 362-371. (レベル4)
- 37) Sangle SR, Davies RJ, Mora M, Baron MA, Hughes GR, D' Cruz DP. Ankle-brachial pressure index: a simple tool for assessing cardiovascular risk in patients with systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* . 2008; 47: 1058-1060. (レベル3)
- 38) 木村健二郎,他 エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013作成委員会: エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013 日本腎臓学会誌 55:585-869, 2013
- 39) Ogihara T, et al. Japanese Society of Hypertension Committee. #e Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2009) . *Hypertens Res*. 2009; 32: 3-107.
- 40) Haubitz M, Woywodt A, de Groot K, Haller H, Goebel U. Smoking habits in patients diagnosed with ANCA associated small vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 1500-1502. (レベル3)
- 41) Smeeth L, Cook C, #omas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet*. 2006; 367: 1075-1079. (レベル3)
- 42) Merkel PA, Lo GH, Holbraook JT, et al. Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of #rombosis (WeCLOT) Study. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 620-626. (レベル2B)
- 43) Weidner S, Hafezi-Rachti S, Rupprecht HD. #romboembolic events as a complication of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2006; 55: 146-149. (レベル3)
- 44) Stassen PM, Derks RP, Kallenberg CG, Stegeman CA. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis—incidence and risk factors. *Rheumatology (Oxford)* . 2008; 47: 530-534. (レベル2B)

- 45) Francis, CW. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1438-1444. (レベル4)
- 46) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン作成委員会. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン ダイジェスト版. *血栓止血誌.* 2004; 15: 151-168.
- 47) Boomsma MM, Stegeman CA, Kramer AB, Karsijns M, Piers DA, Tervaert JW. Prevalence of reduced bone mineral density in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis and the role of immunosuppressive therapy: a cross-sectional study. *Osteoporos Int.* 2002; 13 (1) : 74-82. (レベル3)
- 48) Kumagai S, Kawano S, Atsumi T, et al. Vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases. *J Rheumatol.* 2005; 32 (5) : 863-869. (レベル3)
- 49) Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum.* 1999; 42 (3) : 421-430. (レベル3)
- 50) Royal College of Physicians, National Osteoporosis Society, Bone and Tooth Society of Great Britain. *Glucocorticoid-Induced Osteoporosis—Guidelines for Prevention and Treatment.* London, Royal College of Physicians, 2002.
- 51) Nawata H, Soen S, Takayanagi R, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J Bone Miner Metab.* 2005; 23 (2) : 105-109.
- 52) Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, Burgio DE. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res.* 2005; 20 (12) : 2105-2115. (レベル1B)
- 53) Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2007; 22 (4) : 503-508. (レベル1B)
- 54) Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62 (11) : 1515-1526.
- 55) Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, Young B, Kestenbaum B. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19 (8) : 1613-1619. (レベル2B)
- 56) Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, Cummings SR, Ensrud KE. Effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19 (7) : 1430-1438. (レベル1B)
- 57) FRAX. WHO Fracture Risk Assessment Tool. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=3>
- 58) Park MC, Park YB, Yung SY, Choi KH, Lee SK. Risk of ovarian failure and pregnancy outcome in patients with lupus nephritis treated with intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus.* 2004; 13: 569-574. (レベル2B)
- 59) Kosasa TS, McNamee PI, Morton C, Huang TT. Pregnancy rates after transfer of cryopreserved blastocysts cultured in a sequential media. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192: 2035-2039; discussion 2039-2040. (レベル3)
- 60) Gosden RG. Prospects for oocyte banking and in vitro maturation. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005; 34: 60-63. (レベル4)
- 61) Clowse ME, Behera MA, Anders CK, Copland S, Cozman CJ, Leppert PC, Bastian LA. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2009; 18: 311-319. (レベル1A)
- 62) Ranganathan P, Mahran AM, Hallak J, Agarwal A. Sperm cryopreservation for men with nonmalignant, systemic diseases: A descriptive study. *J Androl.* 2002; 23: 71-75. (レベル3)
- 63) Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Fahmy I, Kamal A, Tawab NA, Amin YM. Fertilization and pregnancy rates after intracytoplasmic sperm injection using ejaculate semen and surgically retrieved sperm. *Fertil Steril.* 1997; 68: 108-111. (レベル3)
- 64) Vine MF, Margolin BH, Morrison HI, Hulka BS. Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1994; 61: 35-43. (レベル3)
- 65) Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadonienė J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003; 349 (1) : 36-44. (レベル1B)
- 66) Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boissier JJ, Ruyard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008; 359 (26) : 2790-2803. (レベル1B)
- 67) De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (8) : 2461-2469. (レベル1B)
- 68) Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. isavuconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007; 356 (4) : 348-359. (レベル1B)
- 69) Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (3) : 327-360.
- 70) Gallin JI, Alling DW, Malech HL, Wesley R, Koziol D, Marciano B, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med.* 2003; 348 (24) : 2416-2422. (レベル1B)
- 71) British society for Rheumatology (2002) vaccinations in the immunocompromised person Guidelines for the patient taking immunosuppressant, steroids and the new biologic therapies. www.rheumatology.org.uk

- 72) Gluck T. Vaccinate your immunocompromised patients *Rheumatology* 2006;45:9-10.
- 73) Oketani M, Ido A, Uto H, et al. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Hepatol Res*2012;42:627-36.
- 74) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策－厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告－. *肝臓*2009;50:38-42.
- 75) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン（改訂版）：厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班. 2011.
- 76) Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, et al. Prospective Nationwide Observational Study of Hepatitis B Virus (HBV) DNA Monitoring and Preemptive Antiviral Therapy for HBV Reactivation in Patients with B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Following Rituximab Containing Chemotherapy : Results of Interim Analysis. *Blood* 2012;120:2641.
- 77) 持田智：「免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立」全体研究. 厚生労働省科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）「免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立」班 平成23年度報告書, 2012.
- 78) Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006;131:59-68.
- 79) Cheng J, Li JB, Sun QL, et al.Reactivation of hepatitis B virus after steroid treatment in rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2011;38:181-2.
- 80) Narvaez J, Rodriguez-Moreno J, Martinez-Aguila MD, et al. Severe hepatitis linked to B virus infection after withdrawal of low dose methotrexate therapy. *J Rheumatol* 1998;25:2037-8.
- 81) Hagiyama H, Kubota T, Komano Y, et al. Fulminant hepatitis in an asymptomatic chronic carrier of hepatitis B virus mutant after withdrawal of low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:375-6.
- 82) Ito S, Nakazono K, Murasawa A, et al. Development of fulminant hepatitis B (precore variant mutant type) after the discontinuation of low-dose methotrexate therapy in a rheumatoid arthritis patient. *Arthritis Rheum* 2001;44:339-42.
- 83) Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27:605-11.
- 84) Hsu C, Tsou H, Lin S, et al. Incidence of hepatitis B (HBV) reactivation in non-Hodgkins lymphoma patients with resolved HBV infection and received rituxinab-containing chemotherapy. *Hepatol Int* 2012;6:65.
- 85) Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis* 2008;47:e52-6.
- 86) Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies.*Ann Rheum Dis* 2006;65:983-9.
- 87) Tanaka E, Urata Y. Risk of hepatitis B reactivation in patients treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Hepatol Res* 2012;42:333-9.
- 88) Masaharu Yosida. Strategy of Infection Control in Immunosuppressive therapy for ANCA-associated vasculitis. *Ann. Vas Diseases* 6 (1) :9-15, 2013
- 89) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 出血性膀胱炎 平成23年3月
- 90) Mahr A, Heijl C, Le Guenno G et al: ANCA-associated vasculitis and malignancy: Current evidence for cause and consequence relationships. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013; 27: 45-56.
- 91) Wall N, Harper L: Complications of long-term therapy for ANCA-associated systemic vasculitis. *Nat Rev Nephrol*. 2012; 8: 523-532.
- 92) Heijl C, Harper L, Flossmann O et al: Incidence of malignancy in patients treated for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: follow-up data from European Vasculitis Study Group clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (8) : 1415-1421.
- 93) Le Guenno G, Mahr A, Pagnoux C et al: Incidence and predictors of urotoxic adverse events in cyclophosphamide-treated patients with systemic necrotizing vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2011; 63 (5) : 1453-1445.
- 94) Silva F, Seo P, Schroeder DR et al: Solid malignancies among etanercept-treated patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) : long-term follow up of a multicenter longitudinal cohort. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 2495-2503.
- 95) Tarella C, Passera R, Magni M et al: Risk factors for the development of secondary malignancy after high-dose chemotherapy and autograft, with or without rituximab: a 20-year retrospective follow-up study in patients with lymphoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 814-824.

4.5 再燃時の治療

4.5.1 再燃の判定

近年、ANCA関連血管炎において生命予後の改善がみられている。それに伴い、寛解後の再燃が臨床的な問題となってきた^{1), 2), 3)}。しかしながら、これまで、本邦における再燃率、危険因子とその管理について十分なエビデンスはない。現時点では、活動性血管炎を原因とする臓器障害が再びあるいは新たに出現することにより再燃と判定する。この際、症例により症状、検査所見が異なるため注意深い観察が必要である。下記に示すように、重症（メジャー）あるいは軽症（マイナー）の再燃に分類する報告もある^{4), 5), 6)}。

①重症再燃は、血管炎による症状として以下に示す臓器障害のひとつが再びあるいは新たに出現した状態とする。

- a) 3ヵ月以内の血清クレアチニンの30%を超える上昇あるいはクレアチンクリアランスの25%を超える低下、または活動性巣状壊死性糸球体腎炎（血尿再発あるいは予測できないクレアチニンの上昇では腎生検が推奨される）
- b) 臨床的、画像上、気管支内視鏡検査における肺胞出血または肉芽腫の出現
診断できない異常陰影には肺生検が推奨される
- c) 視力障害（眼窩内肉芽腫の増大や視神経血管炎）
- d) 重大な声門下あるいは気管支狭窄
- e) 脳動脈の血管炎を示唆する脳MRIにおける新たな多発性病変
- f) 運動神経の多発性単神経炎
- g) 胃小腸の出血と穿孔

②軽症再燃は、血管炎による症状として以下に示す障害のひとつが再びあるいは新たに出現した状態とする。

- a) ENT（鼻出血、痂皮形成、疼痛、新たな難聴、内視鏡検査により判明した活動性鼻腔潰瘍と増殖性腫瘤）
- b) 口腔内潰瘍
- c) 皮疹・発疹
- d) 筋肉痛、関節痛、関節炎

e) 上強膜炎、強膜炎

f) 画像変化の有無に関わらない呼吸器症状（咳嗽、喘鳴音、息切れ）

厚生労働省 進行性腎障害に関する調査研究班が実施した急速進行性腎炎症候群（RPGN）1772例の全国アンケート調査で、MPO-ANCA関連血管炎の再燃率は17.4%に対し、PR3-ANCA関連血管炎の再燃率は25.9%に達している。一方、米国ならびにフランスのコホート研究において、ANCA関連血管炎の寛解後の再燃率はそれぞれ42%、54%と記載されている^{1), 3)}。このうち、PR3-ANCA陽性例、上気道・肺病変を有する症例に再燃が多いことが示されている。さらに、再燃により、末期腎不全への進展のリスクは4.7倍増大する。寛解による治療中止例の検討では、再燃率とシクロフォスファミドの治療期間とは関連が乏しいことが示されている⁶⁾。また、再燃の兆候を予知する検査として、血清ANCA値の経時的モニターの重要性を示唆する報告が出されている。Wonらは、19例のANCA関連血管炎の寛解期において、4倍以上のANCA抗体価上昇を認めた21回のうち、免疫抑制療法を強化した11回ではその後の再燃率が18%であったのに対し、強化しなかった10回では全例で1年以内に再燃したことを報告している⁷⁾。有村らは、MPO-ANCA再陽性化時に再燃徴候を認めなかった18回に対し、免疫抑制療法を強化した4回はいずれもANCA陰性化したのに対し、一方、強化しなかった14回のうち4回は自然陰性化した、陽性が持続した10回のうち8回が再燃したことを報告している⁸⁾。以上の結果から、寛解時期のANCA再陽性化に加え、持続的にANCA値が上昇傾向にあるときは腎炎や血管炎の再燃リスクが高いと考えられる。ANCA値の再燃の予測可能性は、メタ解析によっても示されている⁹⁾。さらに、GPAにおいて、年齢、c-ANCA陽性、心病変合併例、あるいは高感度CRPが寛解後の再燃の危険因子とする報告もある^{10), 11), 12)}。

4.5.2 再燃時の治療

目下のところ、再燃時の治療に関して、わが国では明確な基準はない。これまで、再燃した場合、CY、AZA、MTX、PSL投与量を寛解導入期の投与量に戻すことが示されている¹³⁾。わが国で頻度が高いMPO-ANCA陽性例では再燃率が高く、特に治療を早く中止すると再燃する例がある¹⁴⁻¹⁶⁾。そのため、臨床的に再燃予防のため長期間の免疫抑制療法を要するのが現状である¹⁸⁾【推奨度A】。

BSR/BHPRガイドラインでは、重症な再燃に対しては、寛解導入時と同様に、CY、PSL30mg/日までの増量にて治療し、ステロイドパルス療法、血漿交換療法も考慮すると記載されている¹⁷⁾。一方、軽症な再燃では、PSL30mg/日までの増量とその後の減量、症例に応じて免疫抑制薬の併用が記載されている¹⁷⁾。また、血管炎症状の再燃時には、免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin ; IVIG)¹⁸⁻²⁰⁾、血漿交換療法^{16, 21, 22)} の追加も考慮する【推奨度C】。

さらに、AAVに対するrituximab (リツキシマブ) とCYの海外の2つの比較検討試験 (rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis ; RAVE) (rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis ; RITUXVAS) では、rituximab療法の有効性と安全性が示されている^{23) 26)}【推奨度A】。

本邦では、「難治性血管炎に関する調査研究班」がRiCRAV試験 (Rituximab treatment of cyclophosphamide-resistant patients with ANCA-associated vasculitis)²⁷⁾を実施し、難治例・再燃例7例への使用を報告している。以上のエビデンスを踏まえ、2013年1月にわが国でも公知申請の許可が下りた。ただし適応は、既存治療で効果不十分な場合、既存治療が禁忌の場合、又は再発を繰り返す場合に限定して考慮すべきであり、感染症を含む有害事象の発現に十分な注意を要する。

EULARガイドラインでは、AAVを含む血管炎症候群の再燃時の治療法として、IVIG、15-デオキシスパーガリン (15-deoxyspergualin ; 15-DGS)、抗胸腺細胞グロブリン (anti-thymocyte globulin ; ATG)、infiximab (インフリキシマブ)、rituximabの投与量、期間を示している²⁴⁾。

一方、長期間の免疫抑制療法は、治療に伴う種々の副作用 (感染、骨合併症など) を生じやすい。ことに、ANCA陽性例は高齢者に多く、臨床的には重要な課題である²⁵⁾。なお、免疫抑制薬の追加時には、活動性の感染症の併発を否定することが必須である。特に、GPAは上気道、肺に二次感染を起こしやすいので、細菌感染症対策を十分に行う必要がある¹⁷⁾。

4.5 文献

- 1) Hogan SL, Falk RJ, Chin H, et al: Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med.* 2005; 143: 621-631.
- 2) Koyama A, Yamagata K, Makino H, et al: A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol.* 2009; 13: 633-650.
- 3) Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, et al: Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 2908-2918
- 4) Yamagata K, Usui J, Sugiyama, H, et al: Clinical findings on ANCA-associated renal vasculitis from the Japan RPGN registry obtained via a questionnaire survey. *Clin Exp Nephrol* 2012, Epub.
- 5) Kallenberg CG, Tervaert JW, Stegeman CA. Criteria for disease activity in Wegener's granulomatosis: a requirement for longitudinal clinical studies. *APMIS* 1990; 19: 37-39.
- 6) Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, et al: EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 605-617.
- 7) Han WK, Choi HK, Roth RM, et al: Serial ANCA titers: useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int.* 2003; 63: 1079-1085.
- 8) 有村義宏, 川嶋聡子, 吉原堅. ANCA関連血管炎とRPGN. *日腎会誌.* 2009; 51: 88-93.
- 9) Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, et al: Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis—a meta-

- analysis. *Rheumatology*. 2012;51:100-109.
- 10) Pierrot-Deseilligny Despujol C, Pouchot J, Pagnoux C, et al: Predictors at diagnosis of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission. *Rheumatology (Oxford)* . 2010 Jul 31. [Epub ahead of print]
 - 11) Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) : clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum*. 2013;65:270-281.
 - 12) Kälisch AI, Csernok E, Münch D, et al: Use of highly sensitive C-reactive protein for followup of Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol*. 2010;37:2319-2325.
 - 13) 橋本博史. 難治性血管炎の診療マニュアル. 難治性血管炎に関する調査研究班. 2002
 - 14) De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 2461-2469. (レベル1B)
 - 15) Nakabayashi K, Arimura Y, Yoshihara K, et al. Classification of clinical subtypes, patients survival, kidney prognosis, and relapse in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: a single-center experience. *Mod Rheumatol*. 2009; 19: 420-426.
 - 16) Yamagata K, Hirayama K, Mase K, et al. Apheresis for MPO-ANCA-associated RPGN-indications and e" cacy: lessons learned from Japan nationwide survey of RPGN. *J Clin Apher*. 2005; 20: 244-251. (レベル3)
 - 17) Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology*. 2007; 46: 1-11.
 - 18) Ito-Ihara T, Ono T, Nogaki F, et al. Clinical e" cacy of intravenous immunoglobulin for patients with MPO-ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract*. 2006; 102: c35-42. (レベル3)
 - 19) Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJMed*. 2000; 93: 433-439. (レベル2A)
 - 20) Muso E, Ito-Ihara T, Ono T, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2004; 57: S17-18. (レベル3)
 - 21) Hasegawa M, Ohashi A, Kabutan N, et al. Cytapheresis for the treatment of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: a pilot study of 21 patients. *Per Apher Dial*. 2006; 10: 412-418. (レベル3)
 - 22) Hasegawa M, Watanabe A, Takahashi H, et al. Treatment with cytapheresis for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis and its e% ect on anti-inflammatory factors. *Per Apher Dial*. 2005; 9: 297-302. (レベル3)
 - 23) Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010; 363: 221-232. (レベル1B)
 - 24) Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 310-317.
 - 25) Watts RA, Scott DG, Jayne DR, et al. Renal vasculitis in Japan and the UK-are there differences in epidemiology and clinical phenotypes? *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 3743-3745.
 - 26) Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh D, Walsh M, Westman K, Jayne DR; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010; 363 (3) : 211-20.
 - 27) 尾崎承一. RiCRAV報告 厚生労働省AAVのわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究. 第21年度総括・分担研究報告書. 2010 ; 99-102.

4.6 難治性症例に対する新たな治療法

AAVに対する治療として高用量GCと免疫抑制薬の併用療法が積極的に用いられるようになり、その予後は著しく改善した。しかし、標準治療に抵抗性を示したり、副作用

で使用できない症例が依然として存在する。それらの難治性症例に対する新たな治療法が開発されてきた。以下にグローバルな現状と日本の現状を述べる。

4.6.1 グローバルな現状

EULARガイドライン¹⁾では、最大用量の標準療法に対して抵抗性をもつ寛解導入困難例や再燃例における新たな治療法として、IVIG、infl iximab、rituximab、15-DSG、ATG、MMFなどのいずれかを、専門施設における臨床試験に参加することでの使用を勧めている【推奨度C】。本項ではそれらについて述べる。

A. IVIG

Jayneら²⁾が1991年、7人のAAV患者に対してIVIGを実施し、その有効性を示唆する報告を行って以来、種々の施設においてIVIGが試みられてきた³⁻⁸⁾。これら大部分の報告はいわゆるオープンラベル試験であり、エビデンスに乏しかった。これに対して、Jayneらは2000年に、GPA24例、MPA10例の症例を対象とし、0.4g/kg/日で5日間連続投与するIVIGの二重盲検RCTを行い、プラセボの35%に対して実薬群で85%と有意な寛解が認められたことを報告している⁶⁾。BSR/BHPRのガイドライン⁹⁾ではこのRCTに加え、1996年のJayneらの報告⁴⁾や2006年のIto-Iharaらの報告⁸⁾を引用し、IVIGを難治性の病態を有する患者や、合併する感染症や非常に重篤な状態にある場合、さらに妊娠などの理由によって既存の治療が行えない症例に対する治療法として推奨している [推奨度B]。

一方、EULARのガイドラインでは、標準治療の最大用量を用いても寛解を導入できなかつたり、再燃する症例に対する新たな治療法の一つとしてIVIGが取り上げられている。IVIGの有効性を示唆する報告として、2000年のJayneら⁶⁾の報告や2004年のMusora⁷⁾の報告があり、[推奨度C]の治療として評価されている¹⁾。我が国では、

2010年1月からアレルギー性肉芽腫性血管炎にてステロイド抵抗性の末梢神経障害に対してIVIG療法が保険適応となったが、MPAにおけるステロイド抵抗性神経障害に対するIVIG治療の有効性に関する治験が進行中で、その効果が期待されている。

投与量は総量2g/kgを5日間で点滴するが、(0.4g/kg/日で5日間連続投与)、その際、治療を開始する前に血清中の免疫グロブリン濃度を測定し、選択的なIgA欠損を認める症例ではアナフィラキシーショックの誘発、また高度な高 γ グロブリン血症を認めている症例では過粘稠度症候群に留意する必要があることを喚起している。

B. infliximab

AAVの病態にはTNF- α が中心的な役割を担っていると考えられており、infliximabをはじめとする抗TNF療法の有用性を示唆する基礎的研究がある。実臨床においても、2004年までにGPA(WG)を中心としたAAVにおけるオープンパイロット試験が4件報告されている¹⁰⁻¹³⁾。これらの試験をまとめると、AAV計54例中、GPA(WG)35例とMPA16例が含まれていた。54例中37例は標準的免疫抑制療法で寛解導入できない難治例であり、従来の免疫抑制療法に加えinfliximab 3~5mg/kgを0、2、6、以後4~8週ごとに投与された。これにより43例(80%)が寛解導入され、28例(52%)で長期寛解が得られた。安全性については6例(11%)に感染症、2例(3.7%)に死亡例を認め、死因は血管炎による肺胞出血とCYによる骨髄抑制時に合併した気管支肺炎によるものであった。

それらに基づき、EULARガイドラインでは、最大容量

の標準療法に対して抵抗性を持つ寛解導入困難例や再燃例における治療法の一つとして、infiximabを含む新たな治療法の臨床試験に参加する事での使用を推奨している【推奨度C】。また、BSR/BSHRガイドラインにおいても、infiximabは難治性AAVに対する使用、寛解導入時の他剤との併用により、GC減量の可能性が示唆されている【推奨度B】。さらにDe Menthon Mらが報告した再発性GPA (WG) に対するinfiximab療法とrituximab療法の無作為ランダム化試験¹⁴⁾の結果では、一年後の寛解導入率は両群で同等であった【推奨度A】。

しかし、最近のGPA (WG) を中心とするAAVの前向き臨床試験¹⁵⁾ではinfiximab (5 mg/kg) 投与によるBVASの有意な改善を認めず、抗核抗体や抗ds-DNA抗体を伴うループス様症候群、血管炎、心不全死などの重篤なAEのため試験は途中で中止された。一方、Marcouxらは関節リウマチなどに対する抗TNF療法により、39例の抗TNF療法誘因性の血管炎を認めたと報告しており、必ずしもAAVに対する抗TNF療法の有用性を支持しているとはいえない。

抗TNF療法の一つであるetanerceptについては、GPA (WG) についてRCT (WGET) が行われたが、etanerceptは維持療法には無効であり、悪性腫瘍の増加を認めたと報告している。これについてはinfiximabが抗TNF- α モノクローナル抗体であるのに対し、etanerceptは可溶性TNF受容体であり、作用機序の相違が原因と考えられている。

同じ抗TNF抗体であるadalimumab (アダリムマブ) において、従来のGCとCYの併用療法にadalimumabを併用する事でAAVの寛解導入までの期間を短縮できたとする報告¹⁶⁾もあり、今後の更なる検討が期待される。

以上、AAVに対する抗TNF療法の有効性の報告は増加しているがrituximab療法に比し勝っているとは言えず、安全性においても現時点では確立しているとはいえない。

C. rituximab

I. 寛解導入療法

B細胞を枯渇させるrituximab療法は、難治性血管炎に対して寛解を導入し、それを維持することが期待できる可能性がある新たな治療法である¹⁹⁾。AAVに対する

rituximab療法は米国では2011年4月に、カナダでは2012年1月に承認されている。欧州及びオーストラリアでは現在承認申請中である。本邦でも2013年6月に既存治療で十分な効果が得られない、ないしは疾患活動性の高いGPA (WG) およびMPAに対して認可された。

またrituximabを投与することで既存治療としての免疫抑制薬やGCを減量・中止できる可能性もあると考えられている。

Rituximabは、難治性の血管炎や従来の治療薬が禁忌のため使用できない血管炎の治療として検討される可能性がある【推奨度B】

難治性あるいは再燃性の血管炎に対して、これまでに行われた五つの非ランダム化試験では、46例中42例 (91%) で6ヶ月以内に寛解に達した¹⁷⁻²¹⁾。【推奨度C】

血管炎に対するrituximabの検討は2つの大規模なRCT (RAVE; rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis²²⁾ 【推奨度B】、RITUXVAS; rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis²³⁾) がいずれも【推奨度B】で行われた。これら2つのRCTは、AAV患者における寛解導入療法としてrituximabとCYを比較したもので、2010年7月にその結果が公表された。

ここでは、難治性血管炎症例に対するあらたな治療法としてrituximabのグローバルな現状について、五つの非ランダム化試験のまとめと2つのRCTについて概説する。

五つの非ランダム化試験¹⁷⁻²¹⁾

対象患者はGCやCYで効果不十分な症例、CYが禁忌となる症例、治療の中止後に繰り返し再燃する症例であった。治療プロトコールとして、体表面積あたり375mgのrituximab (375mg/m²) を週1回、計4回 (1、8、15、22日後) 行った。評価方法としてBVAS、末梢血B細胞およびANCAの測定がなされた。完全寛解はBVAS=0で新たな血管炎症状の出現や増悪がない状態、部分寛解は1臓器に疾患活動性が持続する状態とした。

(1) 有効性

・疾患活動性：五つの非ランダム化試験では、rituximab投与後、ほとんどの症例で完全寛解あるいは部分寛解を到達した。完全寛解率が85.4%、部分寛解以上では95.8%であった。一方、rituximabの効果が認められなかった症例は2例 (4.1%) であった¹⁷⁻²¹⁾。具体的に、臓

器障害に対しての効果例は、肺陰影の改善・腎機能の改善・下肢壊疽の進展阻止・上肢末梢神経障害の改善・関節炎の消失・強膜炎の改善などが認められた¹⁹⁾。腎機能の改善は、血清Cr低下、CCrの上昇、蛋白尿の減少、赤血球円柱を伴う尿潜血の消失を認めた。さらに、血液透析を離脱できた症例も報告されている¹⁹⁾。

- ・末梢血B細胞：末梢血のB細胞はrituximab投与開始後、1～4週間以内にすべての症例で検出されなくなった。その後、6～9ヶ月後に末梢血B細胞は回復し始め、12ヶ月～15ヶ月でrituximab投与前のレベルまで回復した。再燃した難治性血管炎の症例では、早期（4～6ヶ月）からB細胞が回復していたが、rituximabの再投与により、再びB細胞は検出されなくなり、活動性も低下したとの報告がある²¹⁾。
- ・ANCA titer：多くの症例でANCAのtiterはrituximab投与後、B細胞の消失とともに低下した。しかし、全例が陰性化するとは限らない。また、B細胞の回復に伴いANCA titerは再上昇する症例と陰性のまま持続する症例が報告されている¹⁷⁻²¹⁾。一般的に臨床症状の改善とANCA titerの低下は、比較的相関するとされているが、臨床症状が改善したにも関わらず蛍光抗体法で測定したANCA (IF-ANCA) が陽性であった報告もあり¹⁸⁾、ANCA titerと疾患活動性の関連には、十分な注意が必要である。
- ・CRPおよび赤血球沈降速度 (erythrocyte sedimentation rate; ESR)：rituximab投与後、6ヶ月でCRPおよびESRは有意に低下することが報告されている¹⁸⁻²¹⁾。
- ・免疫グロブリン：血清IgG、IgA、IgMはrituximab投与前後で明らかな変化は認められなかった。このため、rituximabによる治療は感染症のリスクを軽減できると考えられる¹⁸⁻²¹⁾。
- ・GCの減量：rituximab投与後、すべての症例でGCの減量が可能であった。また、rituximab投与6ヶ月後には、原疾患の再燃なくGCを中止できる可能性も報告されている。Keoghらは、GC療法中止後、9例中2例で再燃を認めたと報告している¹⁹⁾。
- ・再燃：五つの非ランダム化試験の報告では、rituximab投与後9例（18.8%）で再燃を認めた。再燃までの期間は、7～24ヶ月で、再燃の多くは、rituximab投与前と同部位の臓器障害であった。さらに、再燃例では、全例

で再燃時にB細胞の回復を認めた。しかし、B細胞が回復後も再燃しない症例も多く、両者は必ずしも相関しない。また、観察期間が3年程度と比較的短期間であるため、再燃率や寛解維持に対する評価は更なる追跡調査が必要である¹⁸⁻²¹⁾。

(2) AE

rituximab投与におけるAEとしては、投与時反応 (infusion reaction) や感染症の報告が多い。投与時反応に関しては、併用するGCやrituximab投与前の前処置薬にて副作用を軽減できる可能性がある²⁰⁾。これまでの報告によると投与時反応は、初回投与時が多く、発熱や悪寒、嘔気などの症状を認める^{20, 21)}。しかし、rituximabの投与を中止する必要はなく、短時間作用型のGCの投与にてrituximabの投与は継続可能である。

また感染症では、呼吸器感染症（細菌性気管支炎、ウイルス性上気道炎、細菌性・ウイルス性肺炎など）やヘルペスウイルス感染症、脊椎髄炎に伴うMRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）敗血症などが報告されている¹⁹⁾。感染症の多くは、広域スペクトラム抗菌薬や抗ウイルス薬にて治療される。

その他のAEとしては、血小板減少や高血圧、血管浮腫などの報告がある¹⁹⁾。また、五つの非ランダム化試験においてrituximabの再投与後に効果が減弱した症例はないが、報告例が少ないためヒト抗キメラ抗体 (Human anti-chimeric antibody ; HACA) の存在は常に念頭においておく必要がある。

二つのRCT

(1) RAVE^{22, 23)}

米国では、AAV患者に対する寛解導入療法としてrituximabの有効性と安全性についてCYと比較検討が行われた。このRCTでは、ANCA陽性のGPA (WG) またはMPA患者197名を対象に、rituximab投与群とCY（またはAZA）治療群（コントロール群）で治療開始後、6ヶ月の結果で評価された。この試験では血清Crが4.0mg/dl以上あるいは人工呼吸器管理中の症例は除外された。

治療開始後6ヶ月における完全寛解率は、rituximab投与群で64%、コントロール群で53%であった。また、再燃例に対する寛解導入率はrituximab投与群で67%、コントロール群で42%であった。rituximabはAAVの寛解導入療法において経口CYとほぼ同等であり、さらに再燃例に対して

はCYよりも優れている可能性があるとしている。両群における再燃例の検討では、rituximab治療群で1～6ヶ月以内に末梢血B細胞を検出した症例は認められなかった。一方、コントロール群においても再燃時に末梢血B細胞を検出した症例は57%にとどまっていたため、末梢血B細胞は6ヶ月以内の再燃予測因子とはならなかった。また再燃時のANCA陽性例はrituximab治療群で14例中10例、コントロール群で23例中18例であった。逆に再燃しなかった症例においてrituximab治療群の44例、コントロール群の52例で6ヶ月時点でのANCA titerは陽性であった。さらに、rituximab治療群では全例でANCA titerが上昇する前に再燃していた。以上より、ANCA陽性やANCA titer上昇はAAVの再燃予測因子とはならない。しかし再燃した37例中28例で治療開始前のPR3-ANCAが陽性であったことから、PR3-ANCAは再燃や疾患の重症度の予測因子となる可能性がある。

(2) RITUXVAS²⁴⁾

EUVASは、rituximabにおける治療効果と重篤なAE率を評価するために、腎障害を有しAAVと新たに診断された44症例に対する寛解導入療法について検討した。このRCTは、rituximab投与群とIVCY投与後AZAで3～6ヶ月治療を継続した群（コントロール群）で行われた。平均年齢は68歳で、平均GFRは18ml/分/1.73m²であった。12ヶ月の観察期間で、rituximab投与群の76%、コントロール群の82%が寛解を維持でき、両群間で統計学的に有意差は認められなかった。重篤なAEはrituximab群で42%、IVCY群で36%と有意差は認められなかった。死亡率はrituximab群、コントロール群ともに18%であった。重篤なAAV症例に対してrituximabを基本とした治療法はIVCYと同等に高い寛解率を示したが、早期の重篤なAEの減少とは関連しなかったと結論づけている²⁴⁾。

II. 寛解維持療法

rituximabによる寛解導入後の再発は、前述のRAVE試験では12ヶ月および18ヶ月における再燃率はrituximab群とコントロール群で同等であった²⁵⁾。また、rituximabによる維持療法についても検討されている。Cartin-Cebraらは53例のGPA (WG) 患者に対して、再燃時にrituximabの再投与にて再度寛解が得られたと報告している²⁶⁾。一方、寛解導入後rituximabを定期的に投与する方法も検討され

ている²⁷⁾。2013年、寛解を達成したAAV患者に対する寛解維持療法に関する前向き試験の予備結果がフランスのグループ (French Vasculitis Study Group; FVSG) より発表された (MAINRITSAN試験)。この試験では、寛解導入後の維持療法としてrituximabを6ヶ月毎に投与した群とAZA経口投与した群とを比較した。その結果では、rituximab群のほうが再燃率において低いことが示された。そのほか、現在、rituximabおよびGCにて再寛解導入後、4ヶ月以内に再寛解したAAV症例を対象にrituximab維持療法群とAZA維持療法にランダム化するオープンラベルのランダム化比較試験が欧州や米国、カナダなど多施設共同で進行中である (RITAZAREM試験)。今後、これらのランダム化比較試験の結果をもとに、より安全で、より有効なAAVに対するrituximabによる寛解導入ならびに寛解維持療法が確立することが期待される。

D. ミコフェノール酸モフェチルMycophenolate mofetil (MMF)

MMF (ミコフェノール酸モフェチル、Cellcept) は活性体であるMicophenolic Acid (ミコフェノール酸, MPA) のプロドラッグであり、アザチオプリン、ミゾリピンと並んで細胞の核酸 (プリン体) 合成を阻害するプリン代謝拮抗薬に属する。代謝拮抗薬には、プリン代謝拮抗薬、ピリミジン代謝拮抗薬 (レフルノミド)、葉酸代謝拮抗薬 (メトトレキサート)、アルキル化薬 (シクロフォスファミド) が含まれる。

Micophenolic Acid (ミコフェノール酸, MPA) は1896年GozioらによりPenicillium (アオカビ) 属の発酵生産物から分離された。MPAは経口投与すると重篤な消化器副作用をおこすため、MPAの体内動態を改善する目的でプロドラッグであるMMF (ミコフェノール酸モフェチル、Cellcept) が開発された。MMFは経口投与後上部消化管で速やかに吸収されて、腸管粘膜、肝臓、血漿中で加水分解を受け、活性体であるMPAに変換される。MPAは主に肝臓のUGT (uridine-glucuronile-transferase) 系によってグルクロン酸抱合を受け薬理的に不活性なMPA glucuronide (MPAG) となり腸管に排泄される。その大部分は小腸で再吸収されて再びMPAへと脱グルクロン酸抱合をうけ (腸肝循環)、血中へ再循環し最終的には90%以

上が尿中に排出される。MPAやMPAGは高度にタンパク結合型であるため、低蛋白血症をきたすネフローゼ症候群などでは遊離型MPAやMPAGが増加し副作用が出現しやすくなる。主な副作用には、下痢、易感染性、汎血球減少、白血球減少症、貧血などがある。

生体内での核酸（プリン）代謝は、新生経路（de novo系）と再利用系（salvage系）の2つの生合成経路が存在する。ミコフェノール酸はde novo系律速酵素であるイノシンモノリン酸デヒドロゲナーゼ（IMPDH）を可逆的かつ特異的に阻害する。TおよびBリンパ球での核酸代謝はグアノシンヌクレオチドの供給をde novo合成経路に強く依存する。活性化リンパ球においてはIMPDHの活性が10倍に増加しているため、ミコフェノール酸の作用により細胞内のグアノシンヌクレオシドプールが枯渇し、DNA合成が抑制され細胞周期の細胞分裂期であるG1期からS期で分裂を停止する。アザチオプリンはde novo経路とsalvage経路の両方を阻害するのに対し、MMFはsalvage系には作用しないためリンパ球選択性が高く骨髄抑制などの副作用が少ない。また、MMFは単球のmigrationと活性化リンパ球の接着を炎症部位において抑制することが報告されている。

（1）寛解導入療法におけるMMF 【推奨度C】

MMFのAAVに対する治療に関しては唯一のRCTが報告されている²⁸⁾。この試験では、腎病変を伴ったAAVと診断された35人（MPA=34, GPA=1）を寛解導入治療のためにGC併用下にMMF投与群（n=18）とCYC投与群（n=17）に割り付けた。6ヶ月後までに寛解導入を達成したのは、MMF群が18人中14人（77%）であったのに対し、CYC群では13人中8人（61%）であった。有害事象および6か月後の腎機能には群間で有意差がなかった。この試験は、寛解導入に対しMMFがCYCと同等の効果を持つことを示すが、CYCの使用量が他の研究と比べて少ないことや、CYC群では多くの離脱者が出たことなど、いくつかの限界が指摘されている。しかし、中国人症例であり大部分がMPAであることは、我が国の疾患プロフィールに近いという点で大きな示唆を与える試験である。

非コントロール試験については数多くの報告がある。Joyらの試験²⁹⁾では6ヶ月後に7/12（58%）しか寛解導入されなかったと報告されている。Stassenら³⁰⁾は、難治性

AAV 32症例をMMF（2 g/day）+ PSL（1mg/kg/d）で治療開始し2.2ヶ月後、25/32（78%）が完全寛解、6/32（19%）が部分寛解導入されたと報告した。また、MMFによる維持療法では59%の患者が12ヶ月（中央値）で再発したと報告し、CYC抵抗性AAVにPSLとMMFの組み合わせが有効であるとした。

このようにMMFはAAVの急性期病変を抑制することができるようであるが、現時点でのデータだけではMMFの寛解導入に対する効果を支持するには不十分である。現在MMFをCYCと比較したRCT（MYCYC）試験が患者をリクルート中であり、寛解導入療法におけるMMFの効果と安全性がさらに評価されることであろう。

（2）寛解維持療法におけるMMF 【推奨度C】

2004年、Langfordらは、14名のGPAでCYCとグルココルチコイドによる標準治療後のMMFの寛解維持効果を調べたが³¹⁾、高率の再発率（43.8%平均10ヶ月）であった。しかし、この研究ではステロイド離脱までの平均期間が8ヶ月と短目であった。

2006年、KoukoulakiらによるAAV51症例の後ろ向き試験³²⁾では、29症例が寛解維持療法を受け14/29（48%）が平均20ヶ月の経過観察で再発した。また、別の22症例では再発に対する寛解導入にMMFを用い、その後もMMFで寛解を維持した。このうち、19/22（87%）は寛解を達成したが、9名は経過観察中に再発した。この試験におけるMMFの平均使用量は1.6g/dayであった。

2008年、Kazderovaらは、後ろ向き試験³³⁾でAAVによる糸球体腎炎を有する34症例において蛋白尿と血清クレアチニンを疾患活動性の指標に、寛解導入あるいは維持療法としてMMFを用いた試験を報告している。MMFは大部分の患者において再発予防に有効であったが、消化管の副作用を主とする有害事象による治療の離脱が高率に起きた。MMFに耐用性を示した症例においては、腎機能は安定化し蛋白尿は大多数の患者で減少していた。

2010年、MMFの寛解維持における有効性と安全性を評価することを狙いとした、IMPROVE（The international Mycophenolate Protocol to Reduce Outbreaks of Vasculitides randomized trial）試験の結果が公表された³⁴⁾。オープンラベル試験ではあるがAAVに対する寛解維持療法の比較試験としてはこれまでで最も大規模かつ長

第4章 治療法

期間（観察期間中央値39ヶ月）のRCTである。CYとGCによる標準的治療により寛解導入されたAAV156症例（MPA：56名、GPA：100名）をMMF投与群とAZA投与群に割り付けて比較したところ、有害事象には有意差はなかったもののMMF群はAZA群より有意に再発率が高かった。この結果から、難治性症例を除きMMFはAAVに対する寛解維持療法としては第一選択にはならないと結論された。

（3）腎機能障害患者におけるMMF療法 【推奨度C】

MMFは腎機能障害を有する症例では副作用が出現しやすく注意して使用する必要がある。2009年、Iatrouら³⁵⁾は腎機能障害を有した22名のAAV患者（MPA=16、GPA=4、RLV=1、EGPA=1）に対し、6ヶ月の標準治療後、GCは中止しMMF単独治療（平均1.5g/日を18ヶ月間）へ移行した。その結果、再発31.6%（21.5ヶ月）、透析依存 3/22（14%）であったが、BVAS, Cr, 蛋白尿、血尿、ANCA改善を19/22（87%）に認め、18ヶ月間は19名全員が腎機能を維持し、さらにそのうち16名（84%）は42ヶ月間の長期にわたり腎機能を維持した。副作用は軽微で耐用性があった。このように、18ヶ月間再発を予防し腎機能と全身所見を安定化したという結果から、MMFは中等度から重度の腎機能障害を有するAAV患者の寛解維持療法に極めて有効であることを示した。この報告は、RCTではないものの、MPA症例が多数を占める報告であり我が国

のAAV治療方針に大きく示唆を与えるものである。

また、2010年Silvaら³⁶⁾は、活動性の腎炎所見と軽度～中等度の腎機能障害（Cr<3.0 mg/dl）を呈するMPO-ANCA陽性MPA患者17例を対象に、MMF（1000mg 経口投与 1日2回）+CS（mPSL 1 - 3g/日パルス+PSL 1mg/kg/dayの後療法）により寛解導入後、経口PSLは6ヶ月で終了し、MMFを18ヶ月間継続したところ、17名中12名が寛解維持され腎機能も安定し、副作用はほとんどの症例で軽度あるいは用量の調節に反応したと報告した。このことから、軽度から中等度の腎機能障害を呈するMPA症例の寛解導入および維持療法にMMFはCYの代替治療となりうることを示した。

Haubitzら³⁷⁾は末期腎不全患者におけるMMFの耐用性を報告している。5名のAAVによる末期腎不全患者に対し、最短17ヶ月のCYによる治療を行った後、寛解維持療法としてMMF 1g/日から開始した。4/5は重度の貧血をきたし、1/5は白血球減少を認めた。消化管症状が頻発したため用量を減量あるいは投与を中止した。3/5は長期投与が可能であったが、使用量は1g/dを超えなかった。以上から、MMFはANCA関連血管炎の寛解維持療法としても極めて有望な薬剤であることが示唆されるが、末期腎不全を伴う患者においては消化器副作用や骨髄毒性を生じやすいため、1g/日以下の少量投与が安全であり、同時に副作用の注意深い観察が必要である。詳細については、2010年 Hiemstraらの総説³⁸⁾を参照されたい。

表4.30 MMFによる治療

報告者（報告年）	対象	治療内容	観察期間	結果
Hu (2008) ²⁸⁾	N=35 (MPA=28, GPA=2) 軽度の腎機能障害を有する症例 中国人	導入 RCT グルココルチコイド併用下に MMF投与群とCY投与群に割り付け。	6ヶ月	MMF群18人中14人は6ヶ月後には寛解、 CY群では13人中8人が寛解。CR77.8%
Stassen (2007) ³⁰⁾	N=32 CYによる治療に抵抗性 (中央値6年間の治療歴、4回の再発)	導入 MMF1000mgx2 +PSL1mg/kg	19ヶ月	CR 78%, PR19% 再燃59% (中央値12ヶ月) 再燃なく生存 16ヶ月 軽微な消化管副作用と感染は頻発
Joy (2005) ²⁹⁾	N=12 (GPA=7, MPA=2, NCGN=2, EGPA=1) Prospective 再発性あるいは難治性	導入	12ヶ月	CR 50%, PR 25%
Yalcindag (2008) ³⁹⁾	N=5 眼病変	導入 MMF 2g/日	36ヶ月	CR 100% GC減量効果 (PSL27mgから7mgへ減量)
Langford (2004) ³¹⁾	N=14	維持		再燃率43% (10ヶ月) CYによる標準寛解導入後MMFによる寛解維持期の再燃が6/14
Koukoulaki (2006) ³²⁾	N=51 後ろ向き研究	導入、維持 MMFの平均使用量は1.6g/日	24ヶ月	維持療法: 14/29 (48%) が平均20ヶ月の経過観察で再燃。 再燃に対する寛解導入及び維持: 19/22は寛解を達成したが、9名は経過観察中に再燃。 MMFの平均使用量は1.6g/日

Kazderova (2008) ³³⁾	N=34 GPA 68% AAVによる腎炎 後ろ向き研究	導入、維持 2g/日で開始し、1g/日まで減量	11.5ヶ月	改善あるいは症状安定 73% Crは安定化し蛋白尿減少、再燃予防に有効であったが、消化管の副作用を主とするAEにより6か月までに11人(32%)の患者が離脱
Hiemstra (2010) ³⁴⁾	N=156 (MPA=56, GPA=100) Open-label RCT	維持 CYとGCによる寛解導入後に MMF(初期量2000mg/日)群と AZA(初期量2mg/kg/日)群に 割り付けて比較。	39ヶ月	再燃率: MMF42/76 (55%) vs AZA30/80 (38%) AE: MMF8/76 (11%) vs AZA13/80 (16%) 有害事象に有意差はなく再燃はMMF群が有意に高率 寛解維持療法としてMMFはAZAに劣ると結論
Silva (2010) ³⁶⁾	N=17 (軽度から中等度の腎機能障害を有するMPA)	導入、維持 MMF (1000mg 経口投与1日2回)+CS (mPSL1-3g/日パルス+PSL 1mg/kg/dayの後療法)により寛解導入後、経口PSLは6ヶ月で終了し、MMFを18ヶ月間継続	18ヶ月	18ヶ月の観察期間で、12/17 (70%) が寛解導入維持に成功し腎機能も維持した 軽度から中等度腎機能障害を有するMPAの寛解維持療法としてMMFはCYの代替治療になりうると結論
Iatrou (2009) ³⁵⁾	N=22 (MPA=16, GPA=4, RLV=1, EGPA=1) 腎機能障害を有したAAV	維持 6か月の標準治療後 PSLは中止し MMF単独治療1.5g/日 18ヶ月間へ移行 副作用は軽微で耐用性あり	42ヶ月	再燃31.6% (21.5ヵ月) 透析依存 3/22 BVAS, Cr, 蛋白尿, 血尿, ANCA改善 19/22 19名全員18ヶ月間腎機能維持16/19は42ヵ月間腎機能維持
Haubitz (2002) ³⁷⁾	N=5 末期腎不全	維持 MMF 1g/日より開始		消化管症状により 1g/日まで減量40%、中止20% MMF治療継続60%
Nowack (1999) ⁴⁰⁾	N=11 (MPA=2, GPA=9)	維持 標準的寛解維持療法 (CYC 2mg/kg/d + OCS 1mg/kg 3か月以上) に続き、MMF 2g/day と低oral corticosteroids (OCS) とによる寛解維持	15ヶ月	再燃率9% 腎機能維持、蛋白尿、BVASが改善 観察期間が短く再燃の評価は難しい

CR:完全寛解 PR:部分寛解

E. その他の新規代替療法

EULARガイドラインでは、その他の新規代替療法として、15-Deoxyspergualin、抗胸腺細胞抗体、抗CD52抗体を紹介している。また、末梢血幹細胞移植も試みられている。

(1) 15-Deoxyspergualin (DSG, Gusperimus) 【推奨度C】

15-Deoxyspergualin (DSG, Gusperimus) はBacillus laterosporus菌の天然産生物であるspergualinの合成アナログで、1981年、竹内ら⁴¹⁾により、chicken embryo 線維芽細胞のRous肉腫ウイルスによる形質転換を阻害する天然物質をスクリーニングする過程で培養濾過液から発見された。1999年、堀田ら⁴⁵⁾は、半月体形成性糸球体腎炎の患者4名に対して、低用量の15-DSG (0.25-0.5mg/kg 1時間経静脈投与28日間) による良好な治療効果を報告した。

これまで、2つのopen-label試験では再発性GPA症例の70-95%に寛解導入効果が認められており、7患者を含む

長期投与による1つの症例報告では寛解維持効果が報告されている。以下にその概要を記載する。

①短期使用による寛解導入効果 【推奨度C】

2003年、Birckら⁴²⁾は15-DSGのAAVに対する有効性と耐用性を評価するために、標準的免疫抑制剤に抵抗性の活動性GPA (n=19) とMPA (n=1) 症例に対し、open-label多施設共同研究を施行した。15-DSG (0.5mg/kg/日) をWBC<3000/ulとなるまで2-3週間続け、その後WBC>4000/ulに回復するまで休薬するというサイクルを、6サイクル繰り返した。この試験では、ステロイドを除く免疫抑制薬は使用しなかった。その結果、15-DSG治療による疾患改善は70%の患者でみられた。また、副作用である白血球減少はサイクルの中で定期的に観察されたが一過性であり、死亡や敗血症に至る例はなかった。呼吸器に軽-中等度の感染を認めたが、適切な治療により回復した。

また、2009年Flossmannら⁴³⁾は、多国間の多施設前向きopen-label試験で、活動性の難治性GPA44例に対し15-DSGを0.5mg/kg/日の自己皮下注射により21日間投与して7日間wash outするサイクルを6サイクル(6ヶ月間)繰り返した。WBC<4000/ulとなったら早期にサイクルを中止し

第4章 治療法

た。6サイクルの治療後はアザチオプリンを開始しさらに6ヶ月間経過観察した。その結果、96%が部分寛解以上の効果を認め、BVASは中央値12から2まで改善し、45%の患者で完全寛解した。プレドニゾロンは20mg/日から8mg/日へ減量が可能であった。しかし、寛解導入後43%で再発（平均170日）した。治療と関連した重篤な有害事象は53%で生じ、その多くは白血球減少によるものであった。以上のように15-DSGは6ヶ月間の投与により難治性あるいは再発性GPA症例において高率に寛解導入を実現しプレドニゾロンの減量を可能とした。有害事象は頻発したが治療の中止に至る例は稀であった。

②長期使用による寛解導入および寛解維持 【推奨度C】

15-DSG長期投与による寛解導入および維持効果に関する報告は、2005年Schmittらによる報告と、2010年Flossmannらによる報告がある。

Schmittら⁴⁶⁾は、難治性GPAの7例に対し、WBC<3000/ulとなるまで2-3週間続け、その後WBC>4000/ulに回復す

表4.31 15-Deoxyspergualinによる治療

報告者（報告年）	対象	治療内容	観察期間	結果
Birck (2003) ⁴²⁾	N=21 (MPA=1 GPA=19) 標準治療抵抗性-短期	DSG 0.5mg/kg/日 2-3週 間 x 6cycles 寛解導入	6ヶ月	完全寛解30% 部分寛解40%
Flossmann (2009) ⁴³⁾	N=44 難治性、再発性 GPA (BVAS>4)	DSG 0.5mg/kg/日 3週 間 x 6cycles その後azathioprineで6ヶ月経過観察 寛解導入	12ヶ月	完全寛解45% 部分寛解50% 再発43% 有害事象53% BVAS 12から2へ改善
Schmitt WH (2005) ⁴⁶⁾	N=7 標準治療抵抗性-長期	DSG 0.5mg/kg/日 2-3週 間 x 6cycles WBC<3000/ulとなるまで2-3週間続け、その後WBC>4000/ulに回復するまで休薬、寛解維持	26.5ヶ月 平均	完全寛解71% 部分寛解29%
Flossmann (2010) ⁴⁴⁾	N=11 難治性、再発性 GPA	DSG 0.5mg/kg/日 3週 間 を1 cycleとしてWBC>4000/ulを保ちながら繰り返す長期投与 寛解導入、維持 平均治療期間 6.8ヶ月（中央値）		寛解54.5% 再発（投与中）18.2% DSG中止で87%再発

(2) 抗胸腺細胞グロブリンAnti-thymocyte globuline (ATG) 【推奨度C】

ATGは活性化リンパ球の表面抗原に対するポリクローナル抗体であり、急速にリンパ球を除去することにより自己免疫誘発性の炎症に効果を発揮する⁴⁹⁾。1995年には、難治性GPA症例5人中4人の患者での良好な成績が報告された⁴⁷⁾のに端を発し、2004年EUVASはSOLUTION protocol (prospectively studied ATG in an open, multicenter protocol)を策定し、標準治療に難治性のGPA症例におけるATGの効果を検証している⁵⁰⁾。

るまで休薬するという方法で、全例の寛解導入および維持に成功している。しかし、15-DSG投与を中断した場合には高率に再発した。

Flossmannら⁴⁴⁾は、15-DSGの長期治療（治療期間中央値6.8ヶ月）により、再発性および難治性GPAの11例において6/11（54.5%）が7.7ヶ月後に寛解を達成したと報告した。2/11（18.2%）が15-DSG投与中に再発したが、他の患者では15-DSG投与中は寛解が維持され、BVAS中央値は開始時10から投与終了時には3に低下し、PSL投与量は20mgから10mgに減量できた。しかし、7/8（87%）が15-DSG中断後に再発した。

以上から、15-DSGは再発性および難治性GPAの寛解導入および維持療法として有望な薬剤でありPSLの減量に寄与するが、白血球数をモニターしながら使用する必要がある、また休薬により再発するという問題点がある。今後15-DSGのAAV治療における有効性を確立するためには、比較対照試験が必要である。

副作用として発熱や悪寒はほとんどの例に認められるものの、他の副作用は少数例である。しかし、感染症に対しては特に注意を要し、細菌、真菌、およびサイトメガロなどのウイルス感染に対して予防薬の投与が必要である。感染が否定できない症例や、肺出血を伴う場合など感染症に罹患しやすい症例は他の治療法を考慮すべきである。また、肺水腫を起こすことがあるので体液過剰である場合は十分なvolume controlが必要である。未だRCTは施行されていないが、ATGは難治性血管炎症例に対し有望な寛解導入療法であることが示唆される。

表4.32 ATGによる治療

報告者 (報告年)	対象	治療内容、有害事象	結果
Schmitt (2004) ⁵⁰⁾	N=15 難治性GPA Open, prospective, uncontrolled (SOLUTION)	2.5mg/kg (経中心静脈あるいはcaliber vein投与) Rabbit anti-human ATG (Thymoglobulin) 5/15 感染症 2/15 血清病	完全寛解4/15 (27%) 部分寛解9/15 (60%) 再発7/15 平均8.4ヶ月 6/15は再発なし平均22.3ヶ月 2/15 死亡 (肺病変) 平均観察期間 21.8ヶ月
Hagen (1995) ⁴⁷⁾	N=5 標準治療に難治性GPA	寛解導入	部分寛解 4/5 有害事象 悪寒、発熱2/5 血清病
Lukas (1998) ⁴⁸⁾	N=1 MPA (肺腎症候群) 血液透析施行	Steroid pulse, CY後 ATG 3 mg/kg/日10日間	完全寛解 入院時血液透析施行 (Cr 690umol/l) したが9日間で離脱6週間後にはCr 192umol/lに改善 観察期間 4ヶ月

(3) 抗CD52抗体 (Alemtuzumab) 【推奨度C】

CAMPATH-1H (alemtuzumab) は、遺伝子工学的にラットIgGの超可変領域をヒトIgG骨格に組み込むことによって得られたCD52に対するラットモノクローナルヒト化抗体である。CD52抗原はヒトリンパ球、マクロファージ、単球上に特異的に発現するため、CAMPATH-1Hはリンパ球とマクロファージを免疫学的に除去する。1990年に Mathiesonら⁵³⁾ はCAMPATH-1HとラットCD4モノクローナル抗体との併用によって難治性のANCA陽性の全身性血管炎患者を寛解に導いたと報告した。その後Lockwoodらは、少数例での報告であるが、CAMPATH-1Hをラットモノクローナルanti-CD4抗体との併用で、難治性の

MPA⁵¹⁾ とGPA⁵²⁾ を高率に寛解に導いている。Walshらは1991-1999年の間にイギリス・ケンブリッジのAddenbrooke's Hospitalにおいて難治性・再発性のAASV患者71名に対し、PSLを10mg/日まで減量して他の免疫抑制薬は中止した上でCAMPATH-1Hを投与するというプロトコールによる臨床試験を施行し、良好な治療成績を報告した⁵⁴⁾。これまでの治療成績からCAMPATH-1Hは難治性のAASVを高率に寛解導入することができ、代替的寛解導入療法として遜色ないが、再発や感染症を主とする有害事象は頻発する。また、甲状腺疾患はCAMPATH-1Hの晩期合併症として認識されつつある。

表4.33 抗CD52抗体による治療

報告者 (報告年)	対象	治療内容	結果
Mathieson (1990) ⁵³⁾	N=1	2mgx 8日間 (anti-CD4と併用)	寛解導入に成功
Lockwood (1993) ⁵¹⁾	N=2 難治性MPA=2	寛解導入 2mgx 8日間 (anti-CD4と併用) 12mgx5 日間 (anti-CD4と併用)	2例ともに寛解導入に成功 1例は42ヶ月間寛解維持 1例は3回再発
Lockwood (1996) ⁵²⁾	N=6 GPA=6 標準治療に6ヶ月以上抵抗性	40mg/日 x 10日まで anti-CD4抗体との併用	寛解導入100% 4/6は再発だが本治療で治癒 ステロイドは2ヶ月以内に10mgまで減量、 4/6では6ヶ月で中止。 3年後5/6は健康
Walsh (2008) ⁵⁴⁾	N=71 他治療に抵抗性、再発性、難治性 42%腎機能障害あり (8% HD) 18% ICU MPA=11% GPA=89%	PSL 10mg/日で継続し、他の免疫抑制薬は中止。 CAMPATH-1Hを 連 日 IV 4-10-40-40-40mg (計134mg)	85%が臨床的寛解 60%が再発 (9.2ヶ月) 31/71 死亡 (中央値106ヶ月) 1991-1999の観察で 40/71生存28/71寛解 7/71慢性化、再発 5/71 ESRD 有害事象 28/71 (39%) 感染 3/71 (4%) 悪性腫瘍 8/71 (11%) 甲状腺疾患

(4) 末梢血幹細胞移植 【推奨度C】

自家末梢血幹細胞移植は難治性AAVの治療選択肢の一つである。KotterらはGPA, EGPAの各1例に対する自家末梢血幹細胞移植を施行し有効性を報告し⁵⁵⁾、特にGPAの症例は6年間という長期の寛解維持を達成している。また、日本の塚本らは、1例のGPAに対して自家末梢血幹細胞移植を行い肉芽腫の改善を報告した⁵⁶⁾。移植前治療

(conditioning) は、高用量CYを用い、幹細胞の動員はCYとG-CSF投与により誘導し、CD34陽性細胞を選択することにより純化するという方法を採用している。GPAの症例において寛解導入および維持期においても、ANCA抗体価は高値を推移することは興味深い。主な副作用は末梢血幹細胞移植後5-7ヶ月後に起こるヘルペスウイルス、EBウイルス、サイトメガロウイルスなどの再活性化であ

る。

(5) 抗IL-5抗体 (Mepolizumab)

IL-5は好酸球の重要な生存因子である。EGPAは好酸球が病態の中心であることから、抗IL-5抗体 (Mepolizumab) を毎月静注する2つのpilot studyが報告されている^{57, 58)}。EGPA症例計17例において、顕著な治療効果とステロイドの減量効果があることが報告されているが、薬剤の中止により大多数が再発するため長期の治療が必要である。

(6) Co-trimoxazole (Trimethoprim/sulfamethoxazole)

GPAと上気道の黄色ブドウ球菌 (S.aureus) 感染の関連が示唆されている。CYとPSLで寛解状態にあるGPAと診断された41例に、24ヶ月間1日2回co-trimoxazole (800 mg sulfamethoxazole +160 mg trimethoprim) を投与し、再発予防効果を見た前向きRCTがある⁵⁹⁾。20%は薬剤の副作用で中止せざるを得なかったが、残りは治療群では24ヶ月後に82%が寛解維持されていたが、プラセボ群では60%であった。Co-trimoxazoleによる治療は寛解期のGPAの再燃予防に有効である。

4.6.2 日本での現状

1) IVIG

わが国ではMPAのRPGN症例を対象とし、通常治療前に単独でIVIGのみを使用する期間を設け、その後少量のステロイド後療法を12症例に施行し、その経過が報告された⁶¹⁾。400mg/kg/日、5日間のIVIG治療後約一週間の時点で、BVAS, CRP, WBCの有意な低下をみとめ、Cr値も続いていた上昇が停止した。さらに、各種炎症性サイトカインのうちTNF α は有意に低下した。後療法のもの3ヶ月の時点で、再発は一例、腎死が一例あったが死亡例はなく、また重篤な感染症の発症もみえていない【推奨C】

さらに、この症例を含む全国でのIVIG治療例30例の集計を行なったが、上記症例を含む20症例が標準治療前に単独IVIG療法を施行しており、3ヵ月時点での生存は100%、腎生存率は発症前からの維持透析例4例以外は全例で腎生存ならびに生存を認めた。6ヶ月時点では腎生存は92% (2/26)、脳出血による死亡を2例に認め、生存率は93% (28/30)であった。試験期間中、重症感染症の発症はみられなかった⁶²⁾。以上の所見はMPAに対するIVIG治療の初期治療への補助療法としての有効性と安全性および予後改善性を示唆するものであった。この結果は、EULARのガイドライン2009における本療法の推奨の根拠にもされている。その後、わが国でRPGNを呈する比較的軽症のMPAへのRCTが計画されたが、BVASについては、1ヵ月時点で有意にIVIGが抑制力を示していたが、腎機能低下抑制作用としては、ステロイド治療への上乗せ効果は確認に至らなかった。

一方、EGPA/CSSにおいては、多発性単神経炎に対するIVIG療法の有効性のエビデンスがわが国でTsurikisawa、Taniguchiらによって示され^{62, 63)}【推奨B】、2010年1月に乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤が陰収載された。原則としてPSL換算で40mg/日を4週間以上投与しても神経症状の改善が見られない症例に400mg/kg/日で5日間連続投与し、その効果が減弱し再度投与する際は少なくとも4週以上間隔をあけることが求められている。また実施に際しては、高分子蛋白である免疫グロブリン製剤は水分負荷となりやすいことから、5gを約2時間程度かけて投与し、特に心拡大のある症例や心拍出量低下例では、ゆっくりした投与速度を心がけ、場合によっては利尿剤を併用することが勧められている。また、中年以下の症例では頭痛が起りやすいため、これを予防するためと血液の高粘調化を避ける目的で維持補液500mL程度を併用しながら投与することが推奨されている。効果の発現は投与直後の早期から認められる事が治験の結果より示されており、非高齢者、発症早期の症例、ステロイド薬や免疫抑制薬が先行投与されている症例などでの有効性がより高くなるとされている。

現在これを受けて、MPAの多発性単神経炎に対する非盲検非対照によるIVIg投与前後比較試験が終了。後期第II相試験に入るところである。

2) Infliximab

日本でもAAVに対する抗TNF製剤の使用経験がいくつ

か報告されている。1例目の42歳の男性GPA (WG) の症例は、三叉神経、顔面神経、迷走神経および舌下神経が障害され、PSL 60 mg/日とCY100 mg/dayの併用で2カ月間治療されたが効果不十分のためinfliximab (3 mg/kg) の併用が開始された。6週間後には臨床的に明らかな改善効果がみられ、14週間後には寛解 (BVAS=0) となった。以後もPSL 5 mg/日まで減量し、78週目でBVAS=0を維持できたと報告されている⁶⁴⁾。2例目はステロイド大量療法とIVCY併用でも効果不十分であった難治性AGA/CSSの症例で、infliximabを併用したが効果なく、多数のポリープ様病変と縦走潰瘍がほぼ全大腸におよび、全大腸切除術を余儀なくされた⁶⁵⁾。切除標本の組織学的検索で好酸球の浸潤を伴う粘膜下層の浮腫を認め、infliximab併用は無効であったと考えられた。3例目は31歳女性の症例で、右上顎洞炎で発症し、病理学的検査で肉芽腫性病変があり、PR3-ABCA高値、炎症反応、腎炎所見 (蛋白尿、血尿) よりGPAと診断された。PSL 60 mg/日に知とIVCYで加療され、一旦軽快したが、PSLの減量とともに右視神経炎による視力低下をきたした。ステロイドパルス、IVCY、 γ グロブリン大量療法などを施行されたが改善なく、新たに肺に結節性病変も出現した。Rituximabを4コース施行し一時軽快したが、その後再燃し、MTX、IVCY再開などでも改善なく、MTX併用下でinfliximab (5 mg/kg) を開始したところ肺の結節病変の消失、PR3-ANCAの低下があり、infliximabが有効であったと報告されている⁶⁶⁾。4例目は77歳女性の症例で、強皮症とSjogren症候群にMPAを合併した症例である⁶⁷⁾。ベラプロストのみで経過観察中に発熱、体重減少、筋肉痛、下腿の皮疹で受診し、腎炎所見 (蛋白尿、血尿)、CRP高値、MPO-ANCA陽性よりMPAと診断され入院した。ステロイドパルス、IVCYで治療され、一旦寛解となったが、9カ月後に再燃した。再度ステロイドパルス療法とIVCYで寛解導入を達成したが胸椎多発圧迫骨折を合併した。IVCYのみではステロイドの減量をはかることが困難とされ、infliximabを3 mg/kgで開始したところ全身症状、腎炎所見が改善し、ステロイドを順調に減量できinfliximabが有用であったと報告された。自験例でも、29歳男性で、多関節炎に対しNSAIDで経過観察中に結膜炎、副鼻腔炎などが出現し、さらに水溶性下痢と腹痛で入院。入院中にRPGNとなり、PR3-ANCA陽性、腎生検で壊死性半月体形成性糸球体腎炎の所見が得られ

GPAと診断した症例を経験した。ステロイドパルス療法を2クール施行、IVCYも2コース併用した段階で効果不十分と判断しinfliximab 300 mg (5 mg/kg) を併用した。Infliximabは0週、2週、6週、14週、22週と合計5回投与、IVCYも引き続き投与し軽快し、infliximabの併用が有効であったと思われた。

一方で、infliximabの使用中にMPO-ANCA関連の壊死性糸球体腎炎を併発したRAの症例が報告されており⁶⁸⁾、また改善した症例の中にも再発があるなど、現時点では有用とは言えないようである⁶⁹⁾。

3) Rituximab (RiCRAV)

(1) 国内でのANCA関連血管炎に対するリツキシマブ治療の症例報告について

2012年までに症例報告された国内でのANCA関連血管炎に対するリツキシマブ治療について表4.34にまとめられた⁷⁰⁻⁸⁷⁾。シクロホスファミドを含む治療抵抗性症例に対しリツキシマブ投与が行われた。投与方法は悪性リンパ腫に準じ、375mg/m²を1週ごとに4回投与するのが一般的である。23例中20例が軽快しており、有効と考えられた。23例中2例が死亡し、死因は消化管出血による出血性ショック、肺からの出血であった。重症感染症が1例報告されている。公知申請により日本でもMPAやGPAに対するリツキシマブが使用できるようになった。これまで国内外でのRituximab治療の大半がGPAに対する報告であり、高齢者が多いMPAでの報告は少ない。高齢者場合にはRituximab治療の適応をより慎重に検討し、感染症などの有害事象の発現に注意が必要である。

表4.34 日本でのRituximab治療の症例報告 (2006-2012年)

	Rituximab治療症例
対象症例	23症例 (GPA19例、MPA3例、EGPA1例)
男性:女性	11:11 不明1
平均年齢	45.9歳(14-67歳) 不明1例(70歳代)
既治療	IVCY, 経口CY, AZA, MTX, PE, 白血球除去
転帰	軽快20例(重症感染症1例) 死亡2例(肺より大量出血、消化管出血) 不変1例

(2) 厚生労働省ANCA関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班における臨床試験⁸⁸⁾

厚生労働省難治性血管炎調査研究班においてANCA関連血管炎に対するリツキシマブによる臨床試験を行い、7例が登録した。厚労省特定疾患の診断基準を満たすANCA陽性のウェゲナー肉芽腫症または顕微鏡的多発血管炎でシクロホスファミド治療抵抗性または副作用等でシクロホスファミドの投与が困難な重症例を対象とした。リツキシマブ（リツキサン[®]）375mg/m²を1週間間隔で計4回投与した。

有効性：末梢血CD19陽性細胞のすみやか消失とともに難治性ANCA関連血管炎に対して5症例でリツキシマブの短期的有効性が見られた。うち4例はリツキシマブ治療開始時ANCA陰性にもかかわらず、リツキシマブは有効であった。

有害事象：網膜血管の血栓症によると考えられる視力障

害1例、日和見感染による死亡1例を認めた。HBs抗原陰性HBs抗体陽性患者よりB型肝炎ウイルスの再活性化によるde novo肝炎の発症を認めた。さらにHBc抗体陽性患者より肝癌の1例、前立腺癌の合併を1例認めた。リツキシマブ投与により発癌のリスクが増加するという報告はこれまでにない。しかし、治療抵抗性のANCA関連血管炎では既にCYをはじめとする免疫抑制剤が長期に投与されており、またANCA関連血管炎では癌の合併（4-11%）も報告されており、発癌のリスクについても考慮すべきである。また3例で再燃を認め、リツキシマブ治療より4年後に1例がウェゲナー肉芽腫症の再発による気道閉塞が原因で死亡した。日和見感染症予防対策、B型肝炎ウイルスキャリア、HBs抗体・HBc抗体陽性症例に対する対応、癌のスクリーニング、再発に対するリツキシマブの再投与あるいはリツキシマブによる寛解導入後の維持療法についてなどが今後の課題となる。

表4.35 ANCA関連血管炎ANCA関連血管炎に対するリツキシマブによる臨床試験（RiCRAV）患者一覧

症例	1	2	3	4	5	6	7
性	男	女	男	女	女	女	男
年齢	62	50	39	70	34	71	70
疾患	GPA	GPA	GPA	MPA	GPA	GPA	EGPA
ANCA	c-ANCA	c-ANCA	C-ANCA	MPO	PR3	PR3	MPO
障害臓器	眼窩	眼窩、肺	鼻肺腎神経	腎	眼窩内腫瘍、副鼻腔	副鼻腔、内耳、肺	腎
既治療	CY, MTX, Cys, IFX	OCY, AZ, IVCY	IVCY	IVIG, IVCY, MIZ	OCY, MTX	CY	IVIG, IVCY, MIZ
リツキシマブ治療時ANCA	<10	<10	<10	<10	<10	<10	15
効果	改善	改善	軽快	改善	無効	軽快	不明
転帰	部分寛解	寛解	死亡	死亡	不変	寛解	寛解
有害事象	HBV再活性化による肝機能障害	なし	非結核性抗酸菌症	UTI, 敗血症 CMV感染症	なし	HBc抗体陽性 肝細胞癌	網膜血栓症 視力障害 前立腺癌

GPA: granulomatosis with polyangiitis, MPA: Microscopic polyangitis, EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis
CY: cyclophosphamide, IVCY: intravenous CY, CYS: cyclosporine A, AZ: Azathiopurine, IFX: Infliximab, MTX: Methotrexate, MIZ: Mizoribine, IVIG: intravenous immunoglobulin

4.6 文献

- 1) Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendation for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Am Rheum Dis. 2009; 68: 310-317. (レベル1A)
- 2) Jayne DR, Davies MJ, Fox CJ, et al. Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. Lancet. 1991; 337:1137-1139. (レベル3)
- 3) Richter C, Schnabel A, Csernok E, et al. Treatment of Wegener's granulomatosis with intravenous immunoglobulin. Adv Exp Med Biol. 1993; 336: 487-489. (レベル3)

- 4) Jayne DR, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin as sole therapy for systemic vasculitis. *Br J Rheumatol*. 1996; 35: 1150-1153. (レベル4)
- 5) Levy Y, George J, Fabbri F, et al. Marked improvement of Churg-Strauss vasculitis with intravenous gammaglobulins. *South Med J*. 1999; 92: 412-414. (レベル3)
- 6) Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJMed*. 2000; 93: 433-439. (レベル1B)
- 7) Muso E, Ito-Ihara T, Ono T, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2004; 57 (5) : S17-18. (レベル3)
- 8) Ito-Ihara T, Ono T, Nogaki F, et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin for patients with MPO-ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract*. 2006; 102 (1) : c35-c42. (レベル3)
- 9) Laprak C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology*. 2007; 46:1615-1616. (レベル1A)
- 10) Booth AD, Jefferson HJ, Ayliffe W et al: Safety and efficacy of TNFalpha blockade in relapsing vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:559. (レベル 3)
- 11) Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P et al: Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)* .2002; 41:1126-1132. (レベル 3)
- 12) Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T et al: Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* . 2002 ; 41:1303-1307. (レベル 3)
- 13) Booth A, Harper L, Hammad T et al: Prospective study of TNFalpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol*.2004; 15:717-721. (レベル 3)
- 14) de Menthon M, Cohen P, Pagnoux C, Infliximab or rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: long-term follow up. A prospective randomised multicentre study on 17 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jan-Feb; 29 (1 Suppl 64) :S63-71. (レベル 1b)
- 15) Sangle SR, Hughes GR, D'Cruz DP:Infliximab in patients with systemic vasculitis that is difficult to treat: poor outcome and significant adverse effects. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66:564-565. (レベル 3)
- 16) Laurino S, Chaudhry A, Booth A et al: Prospective study of TNF[alpha] blockade with adalimumab in ANCA-associated systemic vasculitis with renal involvement.:*Nephrol Dial Transplant*. 2010 Apr 5. (レベル 3)
- 17) Brihaye B, Aouba A, Pagnoux C, et al. Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 25 (1 Suppl 44) : S23-7, Jan-Feb, 2007. (レベル3)
- 18) Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med*. 257 (6) : 540-8, Jun, 2005. (レベル 3)
- 19) Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, et al. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 52 (1) :262-8, Jan 2005. (レベル3)
- 20) Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, et al. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 173 (2) : 180-7, Jan 15 2006. (レベル3)
- 21) Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, et al. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* . 45 (11) : 1432-6, Nov 2006. (レベル3)
- 22) Stone JH et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA- Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2010; 363: 221-232. (レベル1B)
- 23) Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2013 Sep; 65 (9) : 2441-9. (レベル1B)
- 24) Jones RB et al. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis. *N Engl J Med*. 2010; 363: 211-220. (レベル1B)
- 25) Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug 1; 369 (5) : 417-27. (レベル1B)
- 26) Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) : ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum*. 2012 Nov;64 (11) :3770-8. (レベル4)
- 27) Rhee EP, Laliberte KA, Niles JL. Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Aug; 5 (8) : 1394-400.
- 28) Hu W, Liu C, Xie H et al: Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1307-1312 【レベル1B】
- 29) Joy MS, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ, Nachman PH: A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2725-2732. 【レベル 3】
- 30) Stassen PM, Cohen Tervaert JW, Stegeman CA: Induction of remission in active antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 798-802. 【レベル 3】
- 31) Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC: Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis*

- Rheum 2004; 51: 278-283. 【レベル 3】
- 32) Koukoulaki M, Jayne DRW: Mycophenolate Mofetil in anti-neutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis. *Nephron Clin Pract* 2006;102:c100-c107 【レベル 3】
- 33) Kazderova M, Jancova E, Rysava R, Merta M, Tesar V: Mycophenolate mofetil in low doses stabilizes and improves antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and lupus nephritis. *Arch Med Res* 2008; 39: 115-119. 【レベル 3】
- 34) Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A et al: Mycophenolate Mofetil vs Azathioprine for Remission Maintenance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Controlled Trial *JAMA* 2010;304 (21) :2381-2388
- 35) Iatrou C, Zerbara S, Revela I et al. Mycophenolate mofetil as maintenance therapy in patients with vasculitis and renal involvement. *Clin nephrol* 2009;72:31-37 【レベル 3】
- 36) Silva F, Specks U, Kalra S, Hogan MC, Leung N, Sethi S, Fervenza FC. Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement—a prospective, open-label pilot trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 ;5:445-53. 【レベル 3】
- 37) Haubitz M, de Groot K. Tolerance of mycophenolate mofetil in end-stage renal disease patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin nephrol* 2002;57:421-424. 【レベル 3】
- 38) Hiemstra T, Jones R, and Jayne DRW: Treatment of primary systemic vasculitis with the inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor mycophenolic acid. *Nephron Clin Pract* 2010;116:c1-c10.
- 39) Yalcindag FN, Amer R, Forrester JV: Mycophenolate mofetil in the treatment of ocular inflammation in ANCA-associated vasculitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008; 24: 249-254. 【レベル 3】
- 40) Nowack R, Gobel U, Klooker P, Hergesell O, Andrassy K, Van der Woude F: Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1965-1971. 【レベル 3】
- 41) Takeuchi T, Inuma H, Kunimoto S, Masuda T, Ishizuka M, Takeuchi M, Hamada M, Naganawa H, Kondo S, Umezawa H. A new antitumor antibiotic, spargualin: isolation and antitumor activity. *J Antibiot (Tokyo)* . 1981;34:1619-21.
- 42) Birck R, Warnatz K, Lorenz HM et al. 15-deoxyspergualin in patients with refractory ANCA-associated systemic vasculitis: A six-month open-label trial to evaluate safety and efficacy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:440-447. 【レベル 3】
- 43) Flossmann O, Baslund B, Bruchfeld A et al. Deoxyspergualin in relapsing and refractory Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1125-1130 【レベル 3】
- 44) Flossmann O and Jayne DRW. Long-term treatment of relapsing Wegener's granulomatosis with 15-deoxyspergualin. *Rheumatology* 2010;49:556-562 【レベル 3】
- 45) Hotta O, Furuta T, Chiba S, Yusa N, Taguma Y. Immunosuppressive effect of deoxyspergualin in proliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1999;34:894-901 【レベル 3】
- 46) Schmitt WH, Birck R, Heinzel PA, et al. Prolonged treatment of refractory Wegener's granulomatosis with 15-deoxyspergualin: an open study in seven patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1083-1092. 【レベル 3】
- 47) Hagen EC, de Keizer RJ, Andrassy K, et al. Compassionate treatment of Wegener's granulomatosis with rabbit anti-thymocyte globulin. *Clin Nephrol*. 1995; 43:351-359 【レベル 3】
- 48) Lukas R, and Keller F. Anti-thymocyte globulin therapy in a patient with pANCA vasculitis and crescentic glomerulonephritis. *Nephron* 1998;78:231 【レベル 3】
- 49) Mestre M, Bas J, Alsina J et al. Depleting effects of antithymocyte globulin on T-lymphocyte subsets in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1999;31:2254-2255 【レベル 3】
- 50) Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I et al. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG) : An open study in 15 patients. *Kidney Int* 2004;65:1440-1448. 【レベル 3】
- 51) Lockwood CM, Thiru S, Isaacs JD, et al. Long-term remission of intractable systemic vasculitis with monoclonal antibody therapy. *Lancet*:1993;341:1620-1622 【レベル 3】
- 52) Lockwood CM, Thiru S, Stewart S, et al. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with humanized monoclonal antibodies. *QJM* 1996;89:903-912 【レベル 3】
- 53) Mathieson PW, Cobbold SP, Hale G et al. Monoclonal-antibody therapy in systemic vasculitis. *N Engl J Med*. 1990; 323:250-4. 【レベル 3】
- 54) Walsh M, Chaudhry A, Jayne D. Long-term follow-up of relapsing/refractory anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis treated with the lymphocyte depleting antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H) . *Ann Rheum Dis* 2008;67:1322-1327 【レベル 3】
- 55) Kotter I, Daikeler T, Amberger C, et al. Autologous stem cell transplantation of treatment-resistant systemic vasculitis—a single center experience and review of the literature. *Clin Nephrol* 2005;64:485-489 【レベル 3】
- 56) Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, et al. A phase I-II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease. *Ann Rheum Dis* 2006;65:508-514. 【レベル 3】
- 57) Moosig F, Gross WL, Herrmann K, Bremer JP, Hellmich B. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Internal Med* 2011;155:341-343

- 58) Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler ME. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jun;125 (6) :1336-43.
- 59) Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335 (1) :16-20.
- 60) Ito-Ihara T, Ono T, Nogaki F, Suyama K, Tanaka M, Yonemoto S, Fukatsu A, Kita T, Suzuki K, Muso E: Clinical Efficacy of Intravenous Immunoglobulin for Patients with MPO-ANCA-Associated Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract*. 102 (1) :c35-c42, 2006 【レベル3】 .
- 61) Muso E, Ito-Ihara T, Ono T, Imai E, Yamagata K, Akamatsu A, Suzuki K: Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan. *Jpn J Infect Dis* 57 (5) :S17-18, 2004 【レベル3】
- 62) Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H, Himeno H, Ishibashi A, Suzuki S, Akiyama K, Akiyama T. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous 23 immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92 (1) :80-7. 24
- 63) Taniguchi M, Tsurikisawa N, Higashi N, Saito H, Mita H, Mori A, Sakakibara H, Akiyama K. Treatment for Churg-Strauss syndrome: induction of remission and efficacy of intravenous immunoglobulin therapy. *Allergol Int*. Jun;56 (2) :97-103. 2007 【レベル3】
- 64) Fujikawa K, et al.: Recovery from Multiple Cranial Nerve Palsy of Wegener's Granulomatosis with Infliximab. *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 1471-1472
- 65) 西英子, 他: 全結腸切除術を施行されたChurg Strauss症候群の1例. 関東リウマチ 2007 ; 40号 : 176-185
- 66) 北垣内みえ, 他: インフリキシマブが奏功した難治性再発性Wegener肉芽腫症の1例. 関東リウマチ 2011 ; 44号 : 55-61
- 67) 瀧澤泰伸, 他: シクロホスファミド抵抗性の顕微鏡的多発血管炎にインフリキシマブが奏功した1例. 臨床リウマチ 2010 ; 22: 305-312
- 68) Hirohama D, et al: Development of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis in a patient receiving treatment with anti-tumor necrosis factor-alpha. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 602-605
- 69) 田村直人: 1.リウマチ領域、2.生物学的製剤、3) 血管炎。アレルギー・免疫 2012、19 (2) : 248-254
- 70) 有沼良幸, 荒巻芸, 永井立夫他. 当科における自己免疫疾患に対するリツキシマブの使用経験. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集50回・15回2006;3,341.
- 71) Asamiya Yukari, Moriyama Takahito, Takano Mari, et al. Successful Treatment with Rituximab in a Patient with TTP Secondary to Severe ANCA-Associated Vasculitis. *Internal Medicine*. 2010;49 (15) :1587-1591.
- 72) 長谷川均, 河野政志, 阿部圭見他. 生物学的製剤による難治性膠原病疾患の治療. 日本内科学会雑誌 2009 ; 98,201.
- 73) 速水芳仁, 大澤智代, 前田伸治他. Rituximabを使用した難治性Wegener肉芽腫症の1例. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集50回・15回2006;3,339.
- 74) 石崎淳, 齋藤和義, 名和田雅夫他. 抗CD20抗体リツキシマブが著効した致死的肺出血合併Wegener肉芽腫 (WG) 症例のリンパ球表面抗原の変化. 日本臨床免疫学会誌. 2011;34 (4) :314.
- 75) 磯田健太郎, 吉田周造, 藤木陽平他. リツキシマブ (RTX) が有効であった難治性ウェゲナー肉芽腫症の1例. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集54回・19回 2010;3,677.
- 76) 寶來吉朗, 宮村知也, 平田明恵他. リツキシマブ療法が奏効したWegener肉芽腫症の1例. 日本臨床免疫学会誌. 2010;33:105-110.
- 77) 松平蘭, 田村直人, 多田久里守他. 血管炎・APS 難治性ウェゲナー肉芽腫症に対するリツキシマブの長期治療効果. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集54回・19回2010;3, 542.
- 78) Ooka S, Maeda A, Ito H, et al. Treatment of refractory retrobulbar granuloma with rituximab in a patient with ANCA-negative Wegener's granulomatosis: a case report. *Mod Rheumatol*. 2009;19 (1) :80-3.
- 79) 大石大輔, 金城永幸, 佐々木浩代他. リツキシマブが有効であった腹膜透析患者における頭蓋内病変を合併したWegener肉芽腫症の1例. 日本透析医学会雑誌 2011 ; 44, 528.
- 80) 大石裕子, 櫻井則之, 本橋玲奈他. 視野障害を呈したWegener肉芽腫症の一例. 関東リウマチ 2011 ; 44 : 48-54.
- 81) 櫻井則之, 月田真祐子, 梅元あずさ他. 血管炎 Rituximabを投与した難治性Wegener肉芽腫症4例の臨床的検討. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集55回・20回 2011;6,37
- 82) 鈴木絢子, 縄田益之, 松平蘭他. 治療抵抗性Wegener肉芽腫症の3例. 東京内科医会誌. 2009;24:187-190.
- 83) Tamura N, Matsudaira R, Hirashima M, et al. Two cases of refractory Wegener's granulomatosis successfully treated with rituximab. *Intern Med*. 2007;46:409-14.
- 84) 高橋伸幸, 杉浦芳樹. リツキシマブが有効であった再発性Wegener肉芽腫症の一例. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集49回・14回 2005;4,177.
- 85) 梅澤夏幸, 南木敏宏, 渡部香織他. リツキシマブが奏功した治療抵抗性好酸球性肉芽腫性多発血管炎 (アレルギー性肉芽腫性血管炎) の一例. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集56回・21回2012;3,389.
- 86) 和倉大輔, 米田雅子, 小谷卓矢他. 消化管潰瘍で発症し、急速進行性腎炎と多発肺結節を伴った治療抵抗性ANCA関連血管炎の1例. 日本臨床免疫学会誌. 2010; 33:31-36.
- 87) 渡部理恵, 東城加奈, 下島恭弘, 他. 難治な経過を呈しrituximabが奏効したWegener肉芽腫症関連肥厚性硬膜炎の40歳代女性例. 臨床神経学 2010;50 (6) :437.

第4章 治療法

88) 尾崎承一：RiCRAV報告 厚生労働省ANCA関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究第2 1年度総括・分担研究報告書
2010、99-102.

5.1 初版ガイドラインの意義

ANCA関連血管炎の診療ガイドラインが刊行されたのは2011年2月28日であった。これは厚生労働省難治性疾患克服研究事業の3つの研究班が合同で2004年7月～2008年3月に施行・解析した前向き臨床研究（JMAAV試験）の結果を踏まえて、欧米の成果と対比しつつ、日本におけるANCA関連血管炎の診療に役立つガイドラインとして作成されたものであった。その刊行に携わった者の一人として、初版のガイドラインの意義について述べる。

JMAAV試験を計画した背景には、日欧の疫学の差異があった。ANCA関連血管炎は、顕微鏡的多発血管炎（MPA）、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）、多発血管炎性好酸球性肉芽腫症（EGPA）の3疾患を含むが、これまでの難治性血管炎調査研究班の調査や、特定疾患受給者証交付件数の解析から、2011年の本邦の推定患者数はMPA：9,600人、GPA：1,900人、EGPA：1,800人である。このように、GPAやEGPAに比べて、MPAの患者数が圧倒的に多いのが、本邦の特徴である。一方、欧米ではGPAがMPA患者より多い。このように本邦のANCA関連血管炎の疫学は欧米と大きく異なっている。

初版ガイドラインでは、欧米の2つのガイドラインと推奨文を紹介した。一つはBSR and BHPH guidelines¹⁾、もう一つはEULAR recommendations²⁾であった。これらはいずれも、ANCA関連血管炎をカテゴリー別に分類し、

各々で推奨される治療法を記述している。基盤としたデータは、それまでに報告されたANCA関連血管炎の治療法に関するrandomized controlled trial（RCT）であった。しかし、欧米の疫学の傾向どおり、これらのRCTで対象とした患者の多くはGPAであり、MPAの多いわが国のANCA関連血管炎患者にそのまま応用するには問題点があった。

当時、本邦では研究班のプロトコールに準じた治療が行われてきた。全身型のMPAでは、副腎皮質ステロイド薬＋シクロホスファミドの併用療法が基本であり、最重症型ではこれに血漿交換療法が加えられた。急速進行性糸球体腎炎症例には進行性腎障害調査研究班のプロトコールが公表されていた。これらのプロトコールの有用性を前向きに検証して、日本におけるエビデンスに基づくANCA関連血管炎の治療法の確立のために、厚生労働省の研究班を中心にして、多施設共同前向き臨床研究「MPO-ANCA関連血管炎に関する重症度別治療プロトコールの有用性を明らかにする前向き臨床研究（JMAAV試験）」が2004年7月に開始された。

その結果、52症例が登録され、除外症例を除く48症例（最重症例2例、重症例23例、軽症例23例）が解析対象となった。治療開始直後に転院した1症例を除く47症例を18ヶ月間フォローした結果、6ヶ月までの寛解率89%、18

カ月までの死亡率11%、末期腎不全移行率2%、再燃率19%という結果が得られた³⁾。この結果は、研究班のプロトコールに準じた治療が欧米のRCTと同等の効果をもたらすことを初めて明らかにしたものであった。また、軽症例の中に、肺限局型のMPA症例が6例認められたことも、欧米との差異として特筆すべき点であった。

しかし、JMAAV試験にはいくつかの反省点もあった。

- 1) エントリー基準として採用された研究班のMPA診断基準は、欧米の標準的な分類基準との整合性が検証されていないかった。
- 2) 本邦のMPA患者の疾患活動性評価に、グローバルな指標であるBirmingham vasculitis activity score (BVAS)を用いることの妥当性が検証されていないかった（この検証結果は、後にJMAAVサブ解析の一つとして論文発表された）。
- 3) 治療プロトコールにおける問題点として、免疫抑制薬（特にシクロホスファミド）の併用が義務付けられていなかったこともあり、18ヶ月までの再発率は19%となった。これは、欧米のRCTの一つCYCAZAREM試験におけるMPAの再発率（8%）より高頻度であっ

た⁴⁾。

- 4) 治療プロトコールにおけるもう一つの問題点として、副腎皮質ステロイド薬の漸減プロトコールが規定されていなかったこともあり、欧州の治療ガイドラインと比較して副腎皮質ステロイド薬の総投与量が多くなり、これが感染症などの合併症の頻度が高くなったことの原因となった。ニューモシスチス肺炎の予防が義務付けられていなかったことも反省点であった。

以上の反省点も含めて包括的に記載された初版ガイドラインは、非売品であり、大学病院やその他の主要な病院にしか配布できなかった。そのため多くの医師から御要望をいただき、2012年2月29日にMindsのホームページ (<http://minds.jcghe.or.jp>) にPDFファイルの形で掲載された。これにより、ANCA関連血管炎の診療と理解に、より一層寄与できたのではないかと考えている。

初版ガイドラインの発刊後、最近になって、当時保険適用外であったシクロホスファミド、アザチオプリン、リツキシマブが、公知申請により保険適用となった。このような時期のANCA関連血管炎ガイドラインの改訂版の発刊は、大変意義深いものである。

5.2 進行性腎障害研究班RPGN分科会からの提言

5.2.1 「RPGNの診療指針」作成後の課題と研究の進捗

本分科会では、急速進行性糸球体腎炎（rapidly progressive glomerulonephritis、以下RPGN）の実態把握、診療指針作成を目的として、平成8年度よりRPGN症例の全国多施設アンケート調査を実施してきた。過去に「RPGNの診療指針初版」（平成12年度時点登録症例715例、平成13年度公表⁵⁾、「RPGNの診療指針第二版」（平成18年度調査時点での登録症例1772例、平成22年度公表⁶⁾）を作成した。また、平成22年度には血管炎に関する厚生労働省3研究班共同で「ANCA関連血管炎の診療ガイドライン」を発表した。これらの診療指針作成を通しRPGNの予後改善のための課題を抽出し⁷⁻⁹⁾、エビデンスレベルの向上（前向き観察研究、日本腎臓病・腎生検レジストリー（JKDR/JRBR）研究）、再燃抑制（ミゾリビン介入研究）等の複数

の研究課題を計画立案および実施している（図5.1）。

我々はRPGNの診療指針のエビデンスレベルの向上を目的とし、2つの前向き観察研究（「ANCA関連血管炎・急速進行性糸球体腎炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究（RemIT-JAV-RPGN）」、「急速進行性糸球体腎炎レジストリーの作成、発症率および予後に関する観察研究（JRPGN-CS）」、日本腎臓学会主導のJKDR/JRBR研究を実施してきた。RemIT-JAV-RPGN研究は、進行性腎障害研究班、難治性血管炎研究班（岡山大学榎野博史班長）と共同で立ちあげた、RPGNの約60%を占めるANCA関連血管炎を対象とした各施設全例登録の前向き観察研究である。両研究班に所属する全国48施設が参加し、平成23年春～平成25年12月の期間に症例登録を進

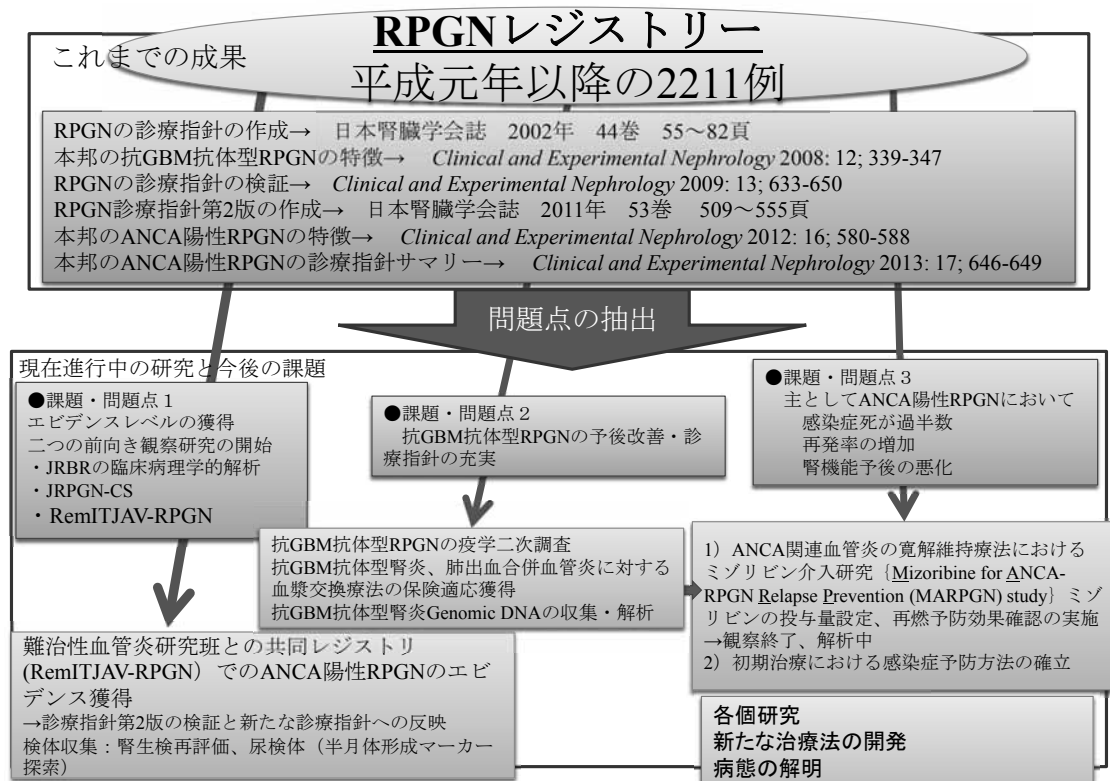


図5.1 急速進行性腎炎症候群診療指針第二版作成後の課題

めた（目標登録症例数250例）。本研究の特徴として、生体試料を含む各サンプルをバンク化している（血清、尿、RNA、腎生検バーチャルスライド、呼吸器画像）。平成25年12月31日で登録終了し、目標症例250例を大きく上回る326例のANCA関連血管炎が登録された。登録326例の疾患の内訳は、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）28例、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）49例、顕微鏡的多発血管炎（MPA）242例、分類不能型7例であった（データ未固定症例を含む）。登録時データ固定した252例のうち、129例51.2%がRPGNであり、各疾患別のRPGNの頻度は、EGPA 19例中0例、GPA 45例中14例、MPA 180例中113例、分類不能型8例中2例であった。RPGN 129例のRPGN臨床重症度は、平均スコア 4.6 ± 1.8 、grade I 17例、grade II 69例、grade III 38例、grade IV 5例であり、過去に実施したアンケート調査の分布とほぼ同様の分布を示していた。サンプル収集に関しては、血清161例、尿143例、腎生検バーチャルスライド47例、呼吸器画像161例をバンク化している（平成25年10月31日時点）JRPGN-CSは、JKDR/JRBR二次研究として、JKDR/JRBR登録システムを活用したRPGN症例の前向き観察研究である。平成21年秋～平成22年12月の期間に症例登録を行い、現在5年間予定の観

察を継続している。全国5施設から合計29例の登録があり、うち25例がANCA陽性RPGNであった。ANCA陽性RPGN例に限定し前向き観察を継続し、今後、RemITJAV-RPGN等他の前向き観察研究と共同で腎・生命予後に関する解析を行う予定である。「JKDR/JRBR登録RPGN症例の臨床病理学的解析」では、平成19～25年の期間にJKDR/JRBRに登録されたRPGN症例を抽出し、登録症例数の経年変化、臨床病理学的パラメーターの関連を検討した。JKDR/JRBRで登録された患者の中でRPGNの占める割合は、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群に次いで6.5%（1,193/18,479例）の頻度を占め、RPGNの49.8%（594例）をMPO-ANCA陽性腎炎、5.0%を抗GBM抗体型腎炎、2.8%をPR3-ANCA陽性腎炎が占め（3疾患で57.6%）、62.4%が半月体壊死性糸球体腎炎であることが示された。平成25年度登録症例の疾患別分類では、抗GBM抗体型腎炎の80.9%、MPO-ANCA陽性腎炎の100%、PR3-ANCA陽性腎炎の100%がRPGNを呈し、3疾患は半月体形成性壊死性GNの割合が高く（約90%）、抗GBM抗体型腎炎、MPO-ANCA陽性腎炎は腎機能低下例が多い。MPO-ANCA陽性腎炎では高齢者の割合が多く（65歳以上69.8%）、抗GBM抗体型腎炎は腎機能高度低下例の割合が

高い（90.0%）こと等が明らかとなった。

RPGNの再燃抑制による腎予後の改善を目的とした介入研究「ANCA関連血管炎寛解維持療法に対するミゾリビンの臨床試験（MARPGN study）」を実施した。本介入試験は、寛解維持期にあるANCA関連血管炎に対する免疫抑制薬ミゾリビン投与群・非投与群の2群に割り付け、1年間の経過観察を行い、再発を主要エンドポイントとした。全国16施設が参加し、平成19年3月～平成23年12月の

期間に症例登録を進めた（目標登録症例数126例）。登録症例数は58例（投与群29例、非投与群29例）であり、うち基準不適合3例、同意撤回2例、脱落1例があり、52例（投与群25例、非投与群27例）が解析対象となった。主要エンドポイントである再発は、ミゾリビン投与群7例28%、非投与群5例23%であり、有意差を認めなかった。その他、ミゾリビン投与に伴う血清MPO-ANCA値、血清CPR値、腎機能も有意差がみられなかった。

5.2.2 考察と課題

さらに2013年度よりリツキサンの保険収載など、治療法の多様性が実現してきた。しかしながらこれらの治療の根拠は欧米の前向き研究の結果を基にしており、わが国独自の検討は必須である。初期治療にシクロフォスファミドを使用しない症例が圧倒的に多いわが国のANCA診療において、その位置づけを明確にする臨床研究、高度腎障害例における透析回避のための血漿交換の位置づけ、歴史的にRPGNの腎障害進行抑制目的に実施されてきたメチルプレドニゾロンパルス療法が、わが国の症例でどの程度必要なのか、臨床的に明らかにしなければならない課題が多くある。さらにこのANCA関連血管炎の腎障害招来の根本的な治療を目指すべく、病態解明、基礎研究にも更なる注力が必須である。

RPGNの診療指針の作成・検証の結果、わが国のRPGN診療は確実な進歩を遂げていることが判明する一方、幾つかの課題が浮き彫りとなっている。特に①RPGNの診療指針に示した、ANCA陽性のRPGNの治療アルゴリズムのエビデンスレベルは向上したのか？ ②「RPGNの診療指針第二版」にも示した、近年の症例の腎予後悪化に歯止めがかかったのか？ ③これまで一貫して死因として最も多い感染症対策が進歩したのか？ ④再発再燃例が減少しているのか？ 等が主要な課題である。

高齢者MPO-ANCA陽性例が大半のわが国では、初期治療からシクロフォスファミドは併用せず、ステロイドの投与量を減じたマイルドな免疫抑制療法がRPGN症例の生命予後を改善させたのは事実であるものの、このアルゴリズムの根拠の大半はRPGNレジストリー（図5.1）の後ろ向きコホート研究の結果による。そこで新たなコホート研究

や臨床研究のたちあげにより、エビデンスレベルの向上を図る必要がある。

このような背景のもとRPGN症例の大半を占めるANCA関連血管炎について、難治性血管炎研究班と共同で前向き研究（RemIT-JAV-RPGN）を計画、開始した。厚生労働省難治性疾患克服研究事業の関連2研究班間での共同の前向きコホート研究であり、生命予後に大きく左右する腎障害中心のRPGN側と、全身性血管炎の症候が中心となる難治性血管炎側が共同でコホート研究を実施することにより、ANCA関連血管炎の実像を着実に捉える症例の集積が可能となると考えられる。さらに初期治療法、寛解維持療法、再燃時治療法、腎病理評価、合併症評価、生体試料バンクの作成など多くの課題に対応する研究内容であり、ANCA陽性RPGNの標準的な診療法の確立のためのエビデンス作出に大きく寄与する可能性が高い。厚生労働省の関連する複数班で協同して実施することにより、診断指針、診療指針の整合性が着実に図られ、他の研究の規範となる研究となることが期待出来る。

平成19年から日本腎臓学会と共同で設立・運用されているJKDR/JRBRは、近年の本邦の腎疾患疫学を把握するのに代表的な症例群である。登録されたRPGN症例の臨床病理所見結果からJ-RBR臨床診断にRPGNの占める割合は、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群に次ぐ3番目の頻度を占め、MPO-ANCA陽性腎炎、PR3-ANCA陽性腎炎、抗GBM抗体型腎炎で約60%を占めることが示された。さらに臨床病理像の関連性（RPGNの頻度、半月体形成性腎炎の頻度）を明確にし、高齢者に好発している現実をあらためて浮き彫りとしている。これらの結果は、診療指針作成

の基礎資料となることが期待される。今後はJKDR/JRBRの予後調査が計画されている。これまで後ろ向きの症例集積しかなかった大規模データを前向き観察データとして確認できる可能性があり、実現すればよりエビデンスレベルの高い成果を得ることが可能となる。

わが国におけるRPGNの特徴に合わせた独自の有効かつ安全な寛解維持療法の開発は急務である。MARPGN studyでは、ANCA関連血管炎の寛解維持療法におけるミゾリピンの有効性を示すことはできなかった。免疫抑制薬ミゾリピンはネフローゼ症候群、ループス腎炎、関節リウマチ等の適応症を持ち、今回研究で用いた腎機能別投与量の設定法をこれら疾患における腎機能障害例での投与計画に活用することが可能であり、腎機能障害症例での安全なミゾリピン投与法を確立できた点は注目に値する。今後も

わが国のRPGN症例に適する寛解維持療法の検討を継続する必要がある。高齢化社会を背景に近年増加傾向にあるRPGN症例の治療プロトコルが確立されれば、高い社会的貢献に値すると思われる。

平成22年度に発表した「RPGNの診療指針第二版」と血管炎に関する3班合同で「ANCA関連血管炎の診療ガイドライン」の2つの診療指針の作成に基づき複数の課題を抽出し、他分科会や他研究班と共同でRPGNの予後改善のための方策を見出すべく研究に取り組んできた。今後得られるRemIT-JAV-RPGNの検討、さらには本稿でも示した臨床的課題に対する治療研究などの結果がまたれる。いずれにしろ本分科会で明らかとした成果は、将来のRPGN、ANCA関連血管炎の診断指針・診療指針の改定の着実な進展をもたらす重要な成果である。

5.3 難治性血管炎に関する調査研究班からの提言

5.3.1 これまでに行った研究班で行ったAAVに関する臨床研究から

2008年からの難治性血管炎に関する調査研究班ではANCA関連血管炎に関する臨床研究として、AAVを対象とした前向きコホート研究(RemIT-JAV)(UMIN000001648)、MPO-ANCA関連MPA患者の再燃に関する後ろ向き研究(UMIN000001785)、EGPAを対象とした全国疫学調査、臨床調査個人票を用いたMPA・GPA患者の検討などを行ってきた。

RemIT-JAV研究ではわが国のANCA関連血管炎患者では、MPO-ANCA陽性患者、高齢者、腎障害を呈する患者が多いことが確認された。さらにJMAAVでも指摘されていたが、間質性肺炎を伴った患者が欧米と比較すると極めて多いことも特徴的であることが明らかとなっている。欧米とこれらの患者背景が異なることも影響しているためかどうかはまだ明らかではないが、免疫抑制剤の併用割合が低いなど欧米とは異なった治療選択が行われている。

現在RemIT-JAVで得られたデータを用いて臨床経過に関する解析中であるが、欧米の臨床研究で適用されてい

る疾患分類や重症度分類に準拠した検討でも寛解や予後が明確になることが確認されている。今後、この結果を用いてわが国の患者特性により適した重症度分類などの改良が可能かもしれない。全体の寛解率、生命予後、腎予後は欧米のデータと比較しても良好である一方で、重症感染症の発症は多いのが現在の治療の課題であろう。今後安全性に関する解析結果も踏まえた治療の提案を行う必要がある。

MPO-ANCA関連MPA患者における再燃の危険因子探索ではステロイドの減量速度が危険因子となる可能性が示唆された¹⁰⁾。また一方で特にMPA患者において免疫抑制剤の併用割合が低いことが臨床調査個人票の検討からも明らかになっている¹¹⁾。これらの結果から、免疫抑制剤併用の有効性や安全性を考える上ではステロイドの初期投与量や減量速度も併せて評価する必要があることが重要である。RemIT-JAVでは症例数の限界もありこれら治療の詳細な評価は困難である。

5.3.2 現在研究班で行われているAAVに関する臨床研究

2011年からの研究班では進行性腎障害に関する調査研究班と合同でAAVを対象とした前向き研究（RemIT-JAV-RPGN）（UMIN000005136）を開始した。2013年12月末で326例の症例登録を完了し2年間の追跡調査を予定している。この研究ではJMAAV・RemIT-JAVに引き続きゲノム検体を収集している他にも血清、尿、RNA、腎組織、呼吸器画像などの試料を収集しており現在新規バイオマーカーの探索など二次研究も精力的に行われている。現在ANCA以外に臨床的に有用なバイオマーカーはまだ確立されておらず、精度の高い臨床情報が得られている本研究のデータを用いて有用性の高いバイオマーカーが確立され

ることを期待する。

またAAVの維持療法についてもわが国の実態を明らかにする必要があり、先述の後ろ向き研究を基礎として、RemIT-JAVに登録された症例を継続して観察する前向きコホート研究（Co-RemIT-JAV）（UMIN000006373）を開始している。現在経過追跡中であるが2013年度には追跡を終了し解析に移行する予定である。本研究の成果から新たにわが国の寛解維持療法の実態および有効性・安全性が明らかとなり、わが国のAAV患者の特徴に適した標準的な寛解維持療法を提案することが可能となる。

5.3.3 これからの課題

RemIT-JAVとRemIT-JAV-RPGN合わせれば450例を超える規模のコホートとなり、疾患分類や重症度、治療要因など複数の層別化を行ったうえでの我が国の寛解導入治療の評価が可能となる。この解析の結果から免疫抑制剤・血漿交換療法の併用や副腎皮質ステロイドの初期投与量、減量速度などを評価し標準治療を提案することが必要である。さらにこの過程で、この研究では解決できない問題点を明確にして臨床研究を計画していかなければならない。

シクロホスファミド、アザチオプリン、リツキシマブなどの薬剤の公知申請が承認され血管診療の場で保険診療の範囲内で使用可能となった。これらは欧米の患者を対象とした臨床研究成果や海外での承認状況などを参考にされて

いるが、わが国の患者への適用の際の妥当性の評価は十分であるとは言い難い。この問題を解決するためにはわが国の患者を対象とした臨床研究からエビデンスを創出する必要がある。ANCA関連血管炎が希少疾患でありわが国で医師主導型臨床治験を行う上でのサポート体制がまだ整っていないとは言い難い現状を考えれば、国際的な多施設共同研究に参加するのが一つの解決策であるといえる。現在、国際的な共同研究に我が国からもいくつかの施設が参加している。これらの結果は、わが国の患者への妥当性を担保したエビデンスとなり、早期の新規治療導入にもつながるため重要である。

文 献

1. Lapraik C, Watts R, Bacon P, *et al.* Bsr and bhpr guidelines for the management of adults with anca associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2007 ; 46 : 1615-6.
2. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, *et al.* Eular recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 310-17.
3. Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, *et al.* Severity-based treatment for japanese patients with mpo-anca-associated vasculitis: The jmaav study. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association* 2012 ; 22 : 394-404.
4. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, *et al.* A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 36-44.
5. 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会：日腎会誌，44：55-82，2002.

6. 進行性腎障害に関する調査研究班急速進行性腎炎症候群分科会：日腎会誌, 53 : 509-555, 2011.
7. Koyama A, et al. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. Clin Exp Nephrol, 12 : 277-291, 2008.
8. Yamagata K, et al. ANCA-associated systemic vasculitis in Japan: clinical features and prognostic changes. Clin Exp Nephrol, 16 : 580-588, 2012.
9. Yamagata K, et al. Clinical findings of ANCA-associated renal vasculitis from the Japan RPGN registry obtained via a questionnaire survey. Clin Exp Nephrol, 17 : 646-649, 2013.
10. Wada T, Hara A, Arimura Y, Sada KE, Makino H. Risk factors associated with relapse in Japanese patients with microscopic polyangiitis. J Rheumatol, 2012 ; 39 (3) : 545-51.
11. Sugiyama K, Sada KE, Kurosawa M, Wada J, Makino H. Current status of the treatment of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan. Clin Exp Nephrol, 2013 ; 17 (1) : 51-8.

索引

INDEX

欧文

A

adalimumab 108
adverse events (AE)55, 68, 75, 88
alemtuzumab 115
American College of Rheumatology (ACR) 7
amphotericin B89, 98
ANCA-associated vasculitis (AAV) 7
ANCA 関連血管炎 1
anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) 1
anti-thymocyte globulin (ATG)105, 114
azathioprine (AZA)83

B

Birmingham vasculitis activity
score (BVAS) 59, 123
Bisphosphonate (BP) 製剤94
British Health Professionals in Rheumatology (BHPR)
..... 2
British Society of Rheumatology (BSR) 2
Buerger 病 3
BVAS version 359

B 型肝炎30, 90, 99

C

CAMPATH-1H114, 115
CD34 陽性細胞 115
Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) 7
CHCC201227
Co-RemIT-JAV 127
CYCAZAREM 67, 83, 84, 123
cyclophosphamide (CY) →経口
CY, IVCY
cytoplasmic anti-neutrophil
cytoplasmic antibody (c-ANCA)14

D

15-deoxyspergualin (15-DSG)105, 113

E

estimated glomerular filtration rate (eGFR)23
etanercept 108

EULAR recommendations 2, 14, 83
European League Against Rheumatism (EULAR) ...2, 7
European Vasculitis Study Group (EUVAS)2, 8

F

five factors score (FFS)53

G

GC の減量 67, 109
Genome-wide association study (GWAS)11
glomerular basement membrane (GBM)10, 36
glucocorticoid (GC) 8
Goodpasture 症候群23

H

Henoch-Schönlein 紫斑病 2, 28, 30
high-resolution computed tomography (HRCT)45
HLA 遺伝子11

I

IMPROVE 試験 111
indirect immunofluorescence (IIF)14
infliximab 106
infusion reaction 109
intravenous cyclophosphamide (IVCY)43
intravenous immunoglobulin (IVIG) 105

J, K

JKDR/JRBR 3
JMAAV3, 8, 43, 59, 63, 78, 96
JRPGN-CS 124

L

leflunomide (LEF)80, 83

receptor (LILR)11

M

MARPGN 125
MEPEX試験97
mesna90
methotrexate (MTX)66, 83
microscopic polyangiitis (MPA) 1, 7, 38, 123
mizoribine (MZR)80
MPO-ANCA70
mupirocin90
mycophenolate mofetil (MMF) 80, 111
myeloperoxidase (MPO)1, 7

N

NORAM66

P

palpable purpura48
pauci-immune 型1, 8, 10, 32
pentamidine89
periarteritis nodosa (PN) 7
perinuclear anti-neutrophil
cytoplasmic antibody (p-ANCA) 7, 14
Pneumocystis jiroveci89
pneumocystis pneumonia (PCP)89, 96
polyarteritis nodosa (PAN)2, 7
PR3-ANCA 1, 8, 38, 83, 110, 125
prednisolone (PSL) 68, 85, 105
propylthiouracil (PTU)10, 30
proteinase 3 (PR3) 1, 26

R

randomized controlled trial (RCT)2, 66, 123
rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) ...8, 124
RAVE 85, 110

RemIT-JAV	8
RemIT-JAV-RPGN	124
renal-limited vasculitis (RLV)	2, 10
RiCRAV	4, 100, 105
rituximab	4, 90, 105, 108
RITUXVAS	85, 105
RPGN 確定診断指針	23

T

trimethoprim/sulfamethoxazole (ST合剤)	69, 116
--------------------------------------	---------

U

usual interstitial pneumonia (UIP)	43
------------------------------------	----

V

vasculitis damage index (VDI)	61
-------------------------------	----

W

Watts	8, 26, 71
WEGENT 試験	83
WGET	84, 108

和文

あ

悪性関節リウマチ (MRA)	3
悪性腫瘍	31
アザチオプリン (AZA)	8, 79, 83, 92, 124
アスペルギルス感染症	98
アレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA)	7, 107

い, え, お

遺伝因子	11
壊死性半月体形成性糸球体腎炎	2, 32
エビデンスレベル	2, 84, 96
エピトープ	13
黄色ブドウ球菌	90, 109, 116

か

核周囲型抗好中球細胞質抗体 (p-ANCA)	14
喀血	43
寛解維持療法	69, 83, 110, 126
寛解導入療法	65, 108, 111
環境因子	10

間質性肺炎	43, 44
間接蛍光抗体法 (IIF)	14
感染症	23, 66, 96
鑑別診断	29

き, く

気管支喘息	44
気管支肺胞洗浄液検査	46
危険因子	93
急速進行性糸状体腎炎 (RPGN)	8, 124

け

経口CY	67, 78
結核	90, 97
血漿交換療法	66, 105, 123
結節性多発動脈炎 (PAN)	2, 7
結節性動脈周囲炎 (PN)	7
血栓塞栓症	93
原発性血管炎	1, 7, 25
顕微鏡的多発血管炎 (MPA)	7, 38, 123

こ

抗凝固療法	69
抗胸腺細胞グロブリン (ATG)	105, 114
高血圧	36
抗血小板剤	69
膠原病関連血管炎	30
抗好中球細胞質抗体 (ANCA)	1
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA)	1, 7, 28, 46, 124
抗酸菌感染症	90, 97
抗CD52 抗体	115
抗糸球体基底膜抗体 (抗GBM 抗体)	36
厚生労働省特定疾患	2
公知申請	105, 107, 124
交付件数	2
高分解能CT (HRCT)	45
抗moesin抗体	14, 15
骨髄抑制	78, 86, 89
骨折リスク評価ツール (FRAX)	94

さ

サイトメガロウイルス肺炎	45
再燃	10, 83
再燃予知	85
再燃率	83, 85, 123
細胞質型抗好中球細胞質抗体 (c-ANCA)	14

し

シクロホスファミド (CY) →経口 CY, シクロホスファミド間歇静 注療法 (IVCY)	
シクロホスファミド間歇静注療法 (IVCY)	43
重症度	44, 65
重症度分類	36, 44, 68
出血性膀胱炎	90
シリカ	10
真菌感染症	89, 98

心血管合併症	92
腎限局型血管炎 (RLV)	2, 10
腎生検	37
診断基準	20
新分類基準策定	28

す, そ

推奨度	4
ステロイド→糖質コルチコイド	
ステロイド性骨粗鬆症	94
ステロイド総投与量	97
ステロイドパルス療法	66, 68, 97
早期発見のためのRPGN 診断指針	23
塞栓性疾患	31

た

代用マーカー	26
高安動脈炎	28
多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)	1, 32, 45
多発性単神経炎	51

ち, つ, て

チャペルヒルコンセンサス会議 (CHCC)	7
腸管穿孔	53
通常型間質性肺炎 (UIP)	43
15-デオキシスパーガリン (15-DSG)	105, 113

と

凍結胚	95
糖質コルチコイド (GC)	8
トリメトプリム/スルファメトキサゾール (ST 合剤)	69, 116

な, に

難治性	64
-----	----

ニューモシスチス肺炎 (PCP) 45, 123

は

バーミンガム血管炎活動性スコア (BVAS) 59, 123
肺アスペルギルス症 98
肺限局型 43, 123
肺高血圧症 43, 44
肺生検 47
肺線維症 45
肺胞出血 45
白血球破砕性血管炎 50
白血球免疫グロブリン様受容体 (LILR) 11
半月体形成性糸球体腎炎 29

ひ

ビスホスホネート (BP) 94
病型分類 20

ふ

副腎皮質ステロイド→糖質コルチコイド
不妊 95
プレドニゾロン (PSL) 68, 85, 105
プロテインナーゼ3 (PR3) 1, 26
プロピルチオウラシル (PTU) 10, 30
分類アルゴリズム 26
分類基準 19
分類不能 27

へ, ほ

米国リウマチ学会 (ACR) 7
膀胱癌 83

ま, み

末梢血幹細胞移植 115
ミエロペルオキシダーゼ (MPO) 1, 7
ミコフェノール酸モフェチル (MMF) 80, 111
ミゾリピン (MZR) 80, 125

む, め, も

無月経 95
メトトレキサート (MTX) 66, 83
免疫グロブリン静注療法 (IVIG) 105
免疫抑制薬 78, 83
網状皮斑 48
モニタリング 85

や, ゆ, よ

有害事象 (AE) 87, 100
予後 9
予後不良因子 9

ら, り, れ

ランダム化比較対照試験 (RCT) 2, 66, 123
リツキシマブ 66, 124
レフルノミド (LEF) 80, 83

わ

ワクチン 89