

特集：血管炎

中・小型血管炎の治療と予後

Therapy and prognosis of medium and small vessel vasculitis

武曾 惠理

Eri MUSO

はじめに

血管炎はさまざまなサイズの全身の血管壁の炎症を総称しているが、その病態も多彩である。大動脈から毛細血管まですべてのサイズの血管炎を病理学的に分類しその名称を定めた 1994 年 Chapel Hill 会議の内容¹⁾を、特にその名称の適切性において検証し改訂した 2012 年の分類²⁾(表 1)では、以前同様、最初に大きく大血管炎、中血管炎、小血管炎に分類した。図 1 にあるように、大型血管は大動脈と臓器をつなぐ枝血管およびそれに対応する静脈、中型血管は臓器内に入る血管とその第一分枝までの動静脈、小型血管は臓器実質内の細動静脈、細小動静脈、毛細系絛と定義されており、腎臓内では中型は腎動静脈とその第一分枝まで、小型では、弓状動脈から糸球体毛細血管系絛、さらに静脈までに及ぶ範囲を含むとしている。腎臓を侵すこれら中・小型血管炎の代表的なものは、中型では、①結節性多発動脈炎、②川崎病があげられており、小型血管炎は①免疫複合体が関与する免疫複合体性血管炎群と、②免疫複合体が関与せず、抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA)が陽性で免疫複合体を介さない血管炎群[ANCA 関連血管炎(ANCA associated vasculitis : AAV)], とに分けられた。これはさらに全身型と臓器限局型に分けられるが、全身型の AAV では、顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis : MPA)と、多発血管炎性肉芽腫症(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(チャージストラウス症候群)(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis : EGPA), の 3 種類がある。これらに共通の抗体である ANCA の対応抗原は MPA, EGPA では myeloperoxidase

(MPO)が主で、GPA では proteinase3(PR3)が中心であり、それぞれの抗原の蛍光抗体法染色による細胞質内の局在から、核周囲(perinuclear : p)ANCA, 細胞質全体(cytoplasmic : c)ANCA とも呼ばれる。臓器限局型の AAV として、腎限局型血管炎があるが、MPO-ANCA が陽性であることより、MPA の臓器限局型と認識されている。

これら中・小型血管炎の治療と予後については、血管炎の診療ガイドラインとしてわが国の循環器学会、腎臓学会、リウマチ学会など 12 学会が合同研究班を形成して出した「血管炎症候群の診療ガイドライン」：Guideline for Management of Vasculitis syndrome(JCS 2008)³⁾、さらに AAV には、「ANCA 関連血管炎診療ガイドライン」2008⁴⁾が出されており、現在 2014 年の改訂版の出版準備中である。また欧米からは、中・小型血管炎を対象に、EULAR recommendations⁵⁾があり、特に AAV に対しては BSR and BHRP guidelines⁶⁾が出されているが、後者は EUVAS (European Vasculitis Study Group)の行ってきた治療研究をまとめたものである。わが国では欧米に比して MPA が圧倒的に多く、欧米の治療方針をそのまま適応することは問題であるが、独自の治療研究をするには疾患頻度が少ないこともあり、わが国独自の前向き検証は困難であったが、AAV に関しては、特にわが国で頻度の高い MPO-ANCA 陽性 AAV に対して、厚生労働省の複数の班会議の本疾患に関する分科会が計画して 2004 年に「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)⁷⁾が開始され、この結果から得た成果が上記のガイドラインに欧米の報告に対応して提示された。これらの試験のサブ解析も進んでおり、さらに現在進行中の国際共同研究も開始され、グローバルにも、わが国

表 1 2012 年国際 Chapel Hill コンセンサス会議による血管炎の改訂命名法

CHCC2 names	
大血管炎 Large vessel vasculitis (LVV)	高安動脈炎 Takayasu arteritis 巨細胞性動脈炎 Giant cell arteritis
中血管炎 Medium vessel vasculitis (MVV)	・ 結節性多発動脈炎 Polyarteritis nodosa ・ 川崎病 Kawasaki disease
小血管炎 Small vessel vasculitis (SVV) ANCA 関連血管炎 ANCA associated vasculitis (AAV) 免疫複合体性血管炎 Immune complex vasculitis	・ 顕微鏡的多発血管炎 Microscopic polyarteritis (MPA) ・ 多発血管炎性肉芽腫症 Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA) ・ 好酸球性多発血管炎性肉芽腫性 Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) ・ 抗 GBM 抗体関連疾患 Anti GBM disease ・ クリオグロブリン血管炎 Cryoglobulinemic vasculitis ・ IgA 血管炎 IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) ・ 低補体蕁麻疹様血管炎 (抗 C1q 血管炎) Hypocomplementemic urticarial vasculitis (Anti-C1q vasculitis)
多彩な血管を侵す血管炎 Variable vessel vasculitis (VVV)	・ ベーチェット病 Behçet's disease ・ コーガン症候群 Cogan's disease
単一臓器での血管炎 Single organ vasculitis (SOV)	皮膚小血管炎 Cutaneous small vessel vasculitis など
全身疾患に関連した血管炎 Vasculitis associated with systemic disease	ループス血管炎 Lupus vasculitis, リウマトイド血管炎 Rheumatoid vasculitis など
病因が判明している血管炎	Vasculitis associated with probable etiology B 型肝炎ウイルス関連血管炎 HB virus related vasculitis など

(文献 1 より引用)

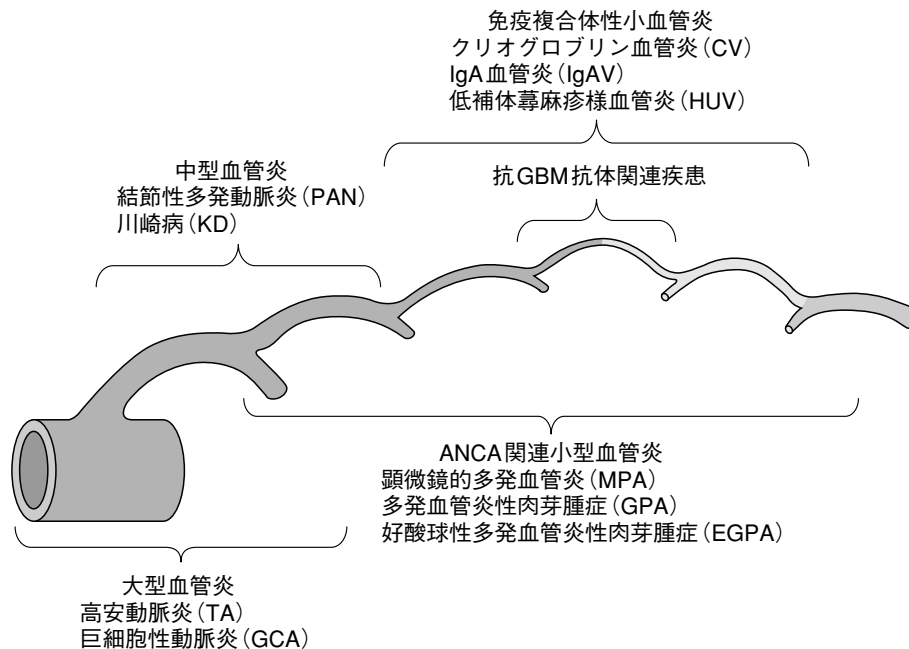


図 1 大・中・小型血管炎の病変分布(文献 1 より引用, 改変)

としても, その治療の方向性は新たになってきている。

中型血管炎の治療と予後

全身の中型動脈に起こる血管炎では, 全身の炎症性病変

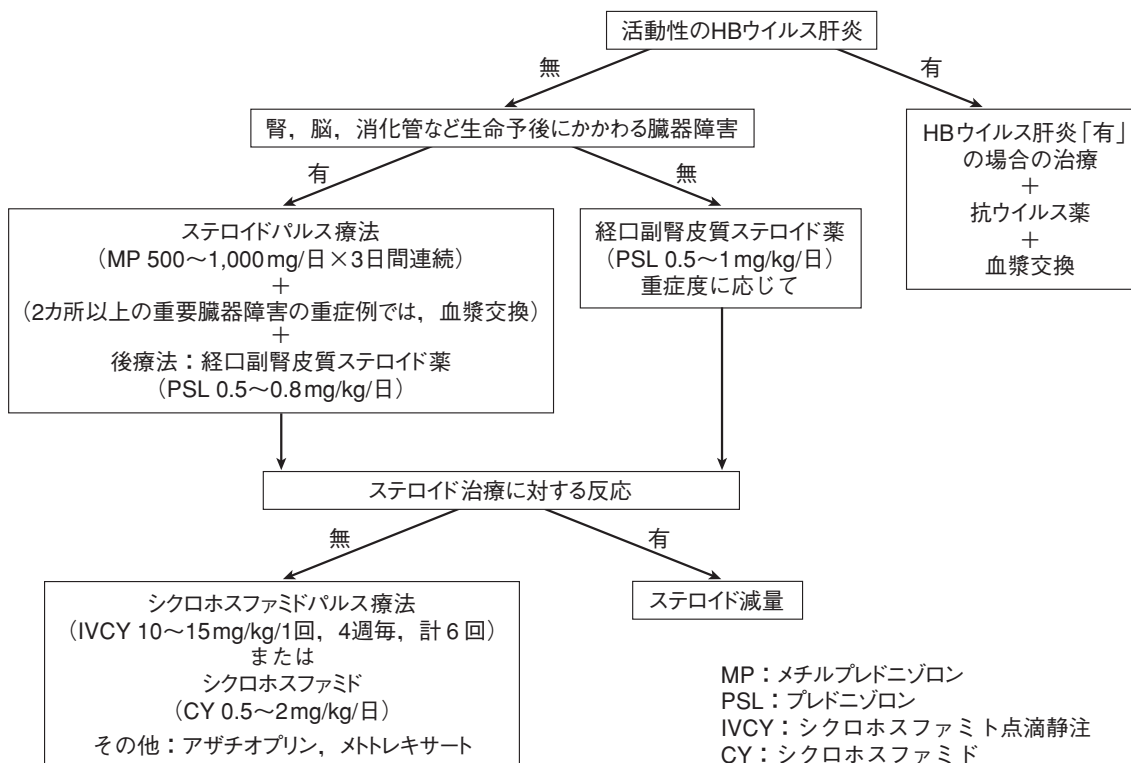


図 2 結節性多発動脈炎の寛解導入治療のフローチャート

に加えて、臓器内での主要動脈の炎症により、臓器機能の障害が起こる。代表的なこのサイズの血管炎は川崎病と結節性多発動脈炎であるが、前者では冠状動脈瘤をきたす心筋虚血が問題となるのに対し、後者では多臓器での主要動脈炎による機能障害が起こり、腎障害も主要な臓器障害であり、これについて述べる。

結節性多発動脈炎

1) 疾患の概要と腎障害

従来、次項で述べる小型血管炎と区別されていなかったが、ANCAは陰性であり、中型血管の定義である臓器主要血管とその第一分枝までの動脈炎として区別され、その頻度は非常に低く、人口100万人に0.5人程度といわれている。全身炎症症状は必発で、関節炎症状、筋症状も頻度が高い。また多臓器の障害をきたし、リベドや結節の触知、虚血性心血管症状、腸間膜動脈炎による虚血性腸炎や消化管出血、脳出血や多発性単神経炎などの神経症状など多彩であるが、腎臓は約50%の症例で侵される主要臓器である。

高血圧は頻度が高く、血尿はときに出現するが、虚血性病変を来している場合は尿所見に乏しいこともある。一方、腎機能低下はしばしば発生するが、急速進行性腎炎としての腎機能低下はわが国の1,772例の急速進行性糸球体

腎炎のうちでも15例(0.9%)程度である⁸⁾。ANCAは基本的に陰性であるが、10%程度に陽性所見を認める。画像で表面の不整や皮質の部分的菲薄化、多発性結節性動脈瘤などが認められる。病理所見ではI期：急性期、II期：急性炎症期、III期：肉芽期、IV期：瘢痕期に分けられ、急性期は筋線維の腫脹、内膜浮腫、血管腔狭小化があり、次にフィブリノイド変性、好中球や好酸球、単球などの細胞浸潤が認められるが、巨細胞は稀で、内・外弾性板の断裂を認め、瘢痕化した血管は最終的に動脈瘤や狭窄を呈する。その血流領域の広範な虚血病変として、糸球体の完全硬化や虚血性萎縮、間質の線維化をきたす。

2) 治療方針

寛解導入療法と寛解維持療法に分けられる。基本的に副腎皮質ステロイド薬が中心となり、不応性の場合、免疫抑制薬の併用が行われる。

①寛解導入療法

現在のわが国での寛解導入療法の治療アルゴリズムを図2³⁾に示す。

(ア) 副腎皮質ステロイド薬：十分量のステロイド治療を行う。経口ではプレドニゾロン(PSL)0.5~1 mg/kg/日：最高60 mg/日、8週間継続。パルス療法：メチルプレドニゾロン(MP)500~1,000 mg+5%ブドウ糖液500 mL、2~3時

表 2 AAV における寛解, 再燃, 難治性の定義

				定義	BVAS	CRP	尿所見	腎機能
寛解	remission			血管炎による新しい臨床症状を認めず	0~1	正常範囲	変形赤血球なし, 赤血球円柱なし	悪化なし
再燃	relapse	重症	major	血管炎の活動性を示す臓器障害, 検査所見, 臨床症状あり ステロイド単剤のみの追加では無理 重症以外				
		軽症	minor					
難治性	refractory			以下の①~③のどれかに該当する場合 ①急性期治療 4 週後も活動性が持続, または悪化 ②6 週間後でも活動性指数の 50 %以上の改善なし ③12 週後でも BVAS の活動性指数が主要項目 1, または小項目 3 以上が持続する。				

間かけて点滴, 3 日間の後 0.5~0.8 mg/kg/日の PSL を用いる⁹⁾。

(イ) 難治例に対する免疫抑制療法: シクロホスファミド (CY) 点滴静注療法 (intravenous cyclophosphamide: IVCY) または経口 CY の投与を行う。IVCY は 500~600 mg の CY を生理食塩水または 5%ブドウ糖液 500 mL に溶かし, 2~3 時間かけて点滴する。わが国では 4 週毎に最高 6 回までとしているが, 欧米では 2 週毎に 3 回を当初行い, その後 4 週毎に 3 回, 計 6 回という投与方法も勧められている⁵⁾。CY は腎排泄性であるため, 腎機能および年齢に応じて適宜投与量の補正が進められており, 腎が障害されることの多い重症例では特に注意を要する¹⁰⁾。CY 療法は, 白血球数の減少を考慮して 3,000/m²以下にならないように慎重投与する。

欧米での比較試験では, 結節性多発動脈炎におけるステロイドと CY の併用では, ステロイド単独より寛解導入は有意に速いが, 長期予後は差がないとされている。一方 IVCY と CY との比較では, 効果は同等ながら有害事象の発症率は少なかったとされている^{11,12)}。ところで, これらの ANCA の認識のなかった時代の症例では, 結節性多発動脈炎のなかにしばしば MPA が含まれていた可能性があり, 結果については注意を要する。

CY 以外では, アザチオプリン(AZA), メトトレキサート (MTX) が用いられるが, AZA では腎機能に応じて薬剤の調整が必要で, MTX は腎不全での使用は禁忌である

(ウ) 血漿交換療法: 腎や肺など 2 カ所以上の臓器が侵された場合, これを併用することで, 生存率, 寛解率が高かったと報告されており, 治療に加えることを考慮する¹³⁾。現在, この治療法は保険収載されていないため, 社会的状況をみて患者へのインフォームドコンセントを十分に実行

行する。

②寛解維持療法

初期治療後, 完全に寛解に入ったことを確認する。解熱などの全身症状の消失, 腎の場合血尿の消失, 腎機能低下が止まるなど。さらに CRP の陰性化も重要である。これらの後ステロイド減量を行い, 5~10 mg/日まで下げて, 全体で 2 年間の治療継続を目指す。CY は経口の場合 3 カ月を超えず, 全量で 10 g を超えないように留意して用い, これらを超える場合には AZA に変更する。

3) 中型血管炎の予後

結節性多発動脈炎の予後は, 発症 3 カ月以内の急性期の適切な治療により比較的良好である。ステロイドと免疫抑制薬の併用による 5 年生存率は 80 %で¹⁴⁾, 死因は脳出血, 消化管出血, 腎不全, 心筋梗塞, 感染症などであり, 再燃率も 40 %と高い。

小型血管炎の治療と予後

小葉間動脈から糸球体輸出入細動脈, 糸球体毛細血管, 傍尿細管毛細血管, 静脈までを含む血管に起こる炎症で, 全身の同サイズの血管を巻き込むが, 腎糸球体に炎症が及ぶことが多く腎障害発症頻度は高い。上述したように, ①免疫複合体が関与する免疫複合性血管炎群と, ②免疫複合体が関与せず, ANCA が陽性で免疫複合体を介さない血管炎群とに大きく分けられた。①に対しては, 原疾患となる全身性病変があり, これらの治療をそれぞれのガイドラインに応じて施行することが重要である。一方, ②の ANCA 陽性の血管炎(AAV)群については, 近年, 高齢化に伴いわが国でも増加が問題となっている。特に急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN)

表 3 【国内臨床試験】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試験(JMAAV)
 <治療プロトコール>

分類	病型	寛解導入療法	寛解維持療法
軽症型	腎限局型, 肺線維症型, その他型	・ PSL 単剤もしくは CY or AZA との併用	・ 寛解導入療法を 3~6 カ月行った後に実施
重症型	全身性血管炎型 肺腎型 RPGN 型	・ ステロイドパルス療法あるいは PSL 経口投与 ・ 4 週間以内に CY 投与を開始し併用 ・ CY を服用できない症例では AZA を投与 ・ 治療期間は感染症予防を目的に ST 合剤連日投与	・ PSL 投与で再燃に注意して 12 カ月経過観察 ・ CY 投与は投与開始後 6 カ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可
最重症型	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例, 重症例の治療抵抗性症例	・ IVCY/経口 CY+PSL+血漿交換併用 ・ 血漿交換時は ST 合剤を連日投与	

結果：寛解導入；42 例/46 例(91.3%)，再燃；8 例(19%)

の原因疾患としてわが国の統計では 70%近くを占めていることもあり、特に高齢者の透析導入原因疾患としてその早期有効治療の確立が望まれている。

1. AAV の治療

代表的な疾患は MPA, GPA, EGPA である。欧米では GPA が主体であるが、放置すれば 90%が死に至る予後不良の疾患ながら、ステロイドの大量療法と CY の併用で予後が大幅に改善された¹⁵⁾。これらのエビデンスの確立は、稀少疾患であり困難があるが、欧州では従来からいくつかの RCT がなされ、治療方針が示された。一方疫学的解析で、AAV のなかでも欧米では GPA の頻度が高く、わが国では MPA が多くを占めている¹⁶⁾。また、MPA では発症年齢がやや高く、腎病変の発症頻度も高率で GPA と MPA は異なった病態を呈している。これらより、わが国の AAV の治療に欧米のエビデンスをそのまま取り入れることには慎重であるべきで、わが国独自のエビデンス作りが必要であった。前述した JMAAV はわが国で MPA に絞って行われた前向き試験で、その結果の解析から治療の指針が出された。さらに上述したように、わが国の RPGN では AAV が多くを占め、厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班の RPGN 分科会が集積した 1,772 症例の解析により診療指針が提示され¹⁷⁾、わが国の実臨床での治療に用いられている。

治療のエビデンスを確立する際には、寛解状態や再燃、さらには難治性など、病態を定義する必要がある。AAV におけるこれらの定義を表 2 に示す¹⁸⁾。これらの活動性の指

標として、臨床症状や検査所見などから導かれた評価法としてバーミンガム血管炎活動性スコア(Birmingham vasculitis activity score: BVAS)が用いられる¹⁹⁾。治療は初期治療としての寛解導入療法、寛解維持療法、再燃時の治療、難治性症例の治療に分けて推奨されている。

1) 寛解導入治療

①重症度による分類

小型血管炎では、血管炎が起こる臓器障害の程度による重症度分類によって治療の推奨内容が異なる。上述した欧米での重症度分類を受けて、わが国における重症度とそれに応じた推奨される治療法は前述の JMAAV では以下のように定められた²⁰⁾。まとめを表 3 に示す。

(ア) 軽症型：腎や肺単独が巻き込まれる型で、腎限局型でも RPGN を呈する場合は含めない。ステロイド治療はパルス療法を行わず、PSL 0.3~0.6 mg/kg/日の経口投与とし、免疫抑制薬も AZA, CY 0.5~1.5 mg/日の経口投与が勧められる。

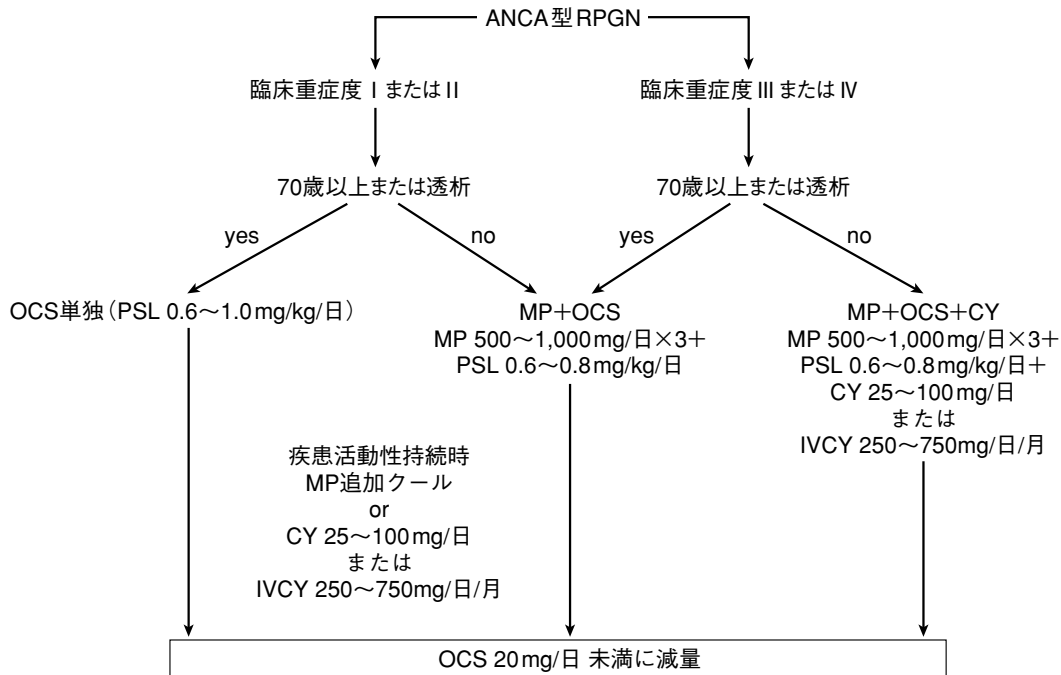
(イ) 重症型：3 種類以上の臓器障害が認められる場合で、大量のステロイド(PSL 1~2 mg/kg/日または MP 0.5~1 g のパルス治療を 3 日間、その後経口ステロイドに移行)治療を初期の 3~6 カ月間に行い、肺出血や腎機能低下などの臓器障害を阻止する。GPA には IVCY(月に一度を 6 回)も施行される。

(ウ) 最重症型：表 3 に示すように、肺、脳、消化管などの出血、抗基底膜抗体陽性、多臓器を巻き込み重症型の治療効果が不十分な症例を最重症型と位置づけて、重症型の

表 4 RPGN の臨床所見のスコア化による重症度分類

臨床所見スコア					臨床学的重症度	
スコア	Cr(mg/dL)	年齢	肺病変の有無	CRP 値(mg/dL)	臨床学的重症度(Grade)	合計スコア
0	Cr<3.0	Age<60	無	CRP<2.6	I	0~2
1	3.0≤Cr<6.0	60≤Age<70	—	2.6≤CRP<10.0	II	3~5
2	6.0≤Cr	70≤Age	有	10.0≤CRP	III	6~7
3	透析	—	—	—	IV	8~9

(臨床学的重症度：急速進行性腎炎症候群の診療指針第2版より引用)



OCS：経口ステロイド療法，MP：メチルプレドニゾン，PSL：プレドニゾン，CY：シクロホスファミド，IVCY：intravenous CY

図 3 ANCA 陽性急速進行性腎炎症候群の治療指針(急速進行性腎炎症候群の診療指針第2版 2011 年より)

治療に血漿交換療法を2~3L，3日間を1クールとして施行することが勧められている。現在，国際共同研究として血漿交換療法の有効性に関する前向き比較試験 PEXIVAS²¹⁾がわが国も交えて進行中である。

(エ) RPGN の治療：腎臓を巻き込む RPGN の場合は，わが国ではその重症度をスコア化し，その合計点で重症度を I~IV 期に分けてそれによる治療アルゴリズムを作成しており(表 4，図 3)，これらによる後ろ向きの予後評価では，前述の 1,772 症例でほぼ重症度に沿った予後を呈していた(図 4)。今回の診療ガイドラインにおいても，図 3 の方法による治療選択が勧められている⁸⁾

②ステロイドの減量法

AAV でのステロイド治療における開始後の減量法につ

いてはステロイド単独で検討したエビデンスはなく，欧米では 2007 年に PSL 1 mg/kg/日から開始して，週に 0.75，0.5，0.4 mg/kg/日と減量することが勧められた⁶⁾が，早期減量による再燃率が高いことがメタアナリシスで示され²²⁾，EULAR recommendation では，当初 1 か月は初期最高用量を持続させ，その後漸減するも，3 か月以内に 20 mg/日以下にはしないことが勧められている。わが国でもステロイドに特化したエビデンスはなく，上記を参照として減量する。前述した国際共同研究である PEXIVAS では，血漿交換の有無のほか，PSL の早期減量群と従来の減量群との比較も前向きで行われており，結果が待たれる。

③CY の用量調節の必要性

高齢者や腎機能低下者においては，CY の用量を調節す

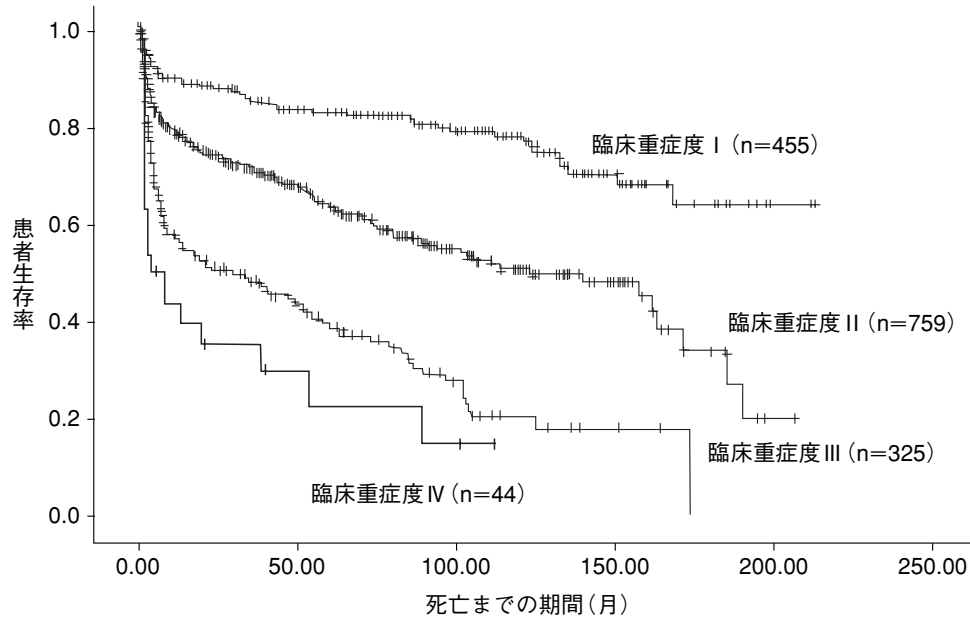


図 4 急速進行性腎炎症候群全症例における臨床学的重症度別の生存曲線
(わが国の RPGN の現状 急速進行性腎炎症候群診療指針 2007 年度における改訂)

表 5 シクロホスファミド・パルス療法における投与量と年齢、腎機能による補正

年齢	血清 Cr <3.4 mg/dL	血清 Cr ≥3.4 mg/dL
60 歳未満	15 mg/kg/pulse	12.5 mg/kg/pulse
60 歳以上, 70 歳未満	12.5 mg/kg/pulse	10 mg/kg/pulse
70 歳以上	10 mg/kg/pulse	7.5 mg/kg/pulse

(<http://www.vasculitis.org/protocols/CYCLOPS.pdf> より引用, 一部変更)

ることが勧められる。経口 CY の場合、2 mg/kg/日を 3 カ月続けることが勧められているが、60 歳以上で 25 %、75 歳以上では 50 %減量すべきである。投与中のチェックは投与決定の当日朝または前日に末梢血を検査し、白血球数、好中球数によって中止、減量が必要で、当初 1 カ月は毎週、その後は隔週にチェックし、それぞれ 4,000/ μ L、2,000/ μ L を下回れば中止し、回復後 1 日量を 25 mg 減量して再開する。重篤な白血球減少(1,000/ μ L、500/ μ L 未満)では中止とし、回復後に 50 mg で再開する。IVCY では、施行直前または前日に末梢血をチェックし、白血球数 4,000/ μ L、好中球 2,000/ μ L 未満では延期とする。週毎に検査して回復したら 25 %減量して再開とする。IVCY 後 10 日以上経過した状況での Nadir での白血球数によっても次回の IVCY 量を加減することが勧められており、Nadir それぞれ 1,000~2,000/ μ L、500~1,000/ μ L まで低下する場合は

40 %の減量、2,000~3,000/ μ L、1,000~1,500/ μ L では 20 %減量が勧められている。これらは、確立したエビデンスとしては乏しいが感染リスク回避のためには重要である。

年齢や腎機能による用量調節は IVCY でも必要である (表 5)

2) 寛解維持療法

上記の導入療法で表 3 にあるごとく寛解に達した場合、寛解維持療法に入る。

①ステロイド治療の維持

ステロイドの維持量は欧米では 6 カ月以後 PSL 10 mg/日とし、5 mg まで減量することが勧められており、わが国でも JMAAV では 3~6 カ月維持量を継続することとされている。ステロイドの継続についてはメタアナリシスがあり、12 カ月までに中止した群(517 例)の再燃率は 48 %と高く、22 カ月後も 5 mg/日で継続した群(288 例)では 14 %と

低く、早期中止には慎重であるべきである²²⁾。わが国では、寛解維持中のステロイドの減量速度に関する後ろ向きの62例のMPA症例の観察研究で、0.8 mg/月以上の速度での減量は再燃発症に有意に寄与することが示された²³⁾

②免疫抑制治療

寛解導入で推奨されているCYについては、従来は寛解維持療法でも総量が10g以下の範囲で経口投与が推奨されていたが、膀胱出血や、発癌性の問題もあり見直された。欧米では寛解維持としては、特にGPAに関してはMTXの有用性が前向き試験の結果推奨されている²⁴⁾が、わが国に多いMPAにはエビデンスは少なく、保険収載されていないこともあり使用は限られる。一方、従来から用いられているAZAの寛解維持でのCYと同様の有効性を前向きに証明した試験がCYCAZAREM試験であり²⁵⁾、AZA 2 mg/kg/日でCY1.5mg/kg/日と比較し、同等の寛解維持率、有害事象発生率で、有用性が示された。わが国では、ミゾリビンの寛解維持における有用性の結果を受け²⁶⁾、血中濃度モニタリング下に投与量を決定して前向き試験を施行した。結果の解析中である。

3) 再燃時の治療

一定のプロトコールはわが国では設定されていないが、まず再燃を招かないために十分な期間の免疫抑制療法をすることが推奨される。重症例では再度寛解導入時と同等の強度の治療が勧められるが、同様の薬剤では抵抗性の可能性が高く、次項の難治性症例の治療のオプションが勧められる。一方、軽症例ではPSLの30 mg/日までの増量と漸減で対応可能であることが多い。

4) 難治性症例の治療

重症再燃や寛解導入不可症例には、欧米では以下に示す対応が勧められており、それらについてのエビデンスも示されている。

①大量免疫グロブリン(IVIg)

免疫力を落とすことなく、むしろ補助して免疫修飾作用、抗感染症が期待できる。大量免疫グロブリン(IVIg: 400 mg/kg/日, 5日間)をMPAの急性期に免疫抑制療法前に単独で施行することで、急性炎症と腎機能低下阻止が可能となり、さらに後療法を行うことで、6カ月の生命・腎の予後を有意に改善することが報告された²⁷⁾。高齢者が多く、感染症の危険が高い本疾患の補助療法として期待される。神経症状を有するEGPAに対しての有効性が認められ保険収載されたが、現在、MPAの同様の症状に対する前向き試験が行われている。

②リツキシマブ

B細胞表面マーカーであるCD20に対するモノクローナル抗体で、難治例に対する寛解導入を図るCY療法との前向き比較試験が米国(RAVE)²⁸⁾で、同様に初期治療に不応性の腎症併発症例を対象とした試験が欧州(RITUXIVAS)²⁹⁾で施行されたが、ともにほぼ同等の効果が得られ、副作用についても同等という結果であった。わが国ではこれを受けて、2013年6月より初期治療不応例への保険適用が認められた。一方、わが国で行われた7症例へのオープン試験の報告(RiCRAV試験: Modern Rheumatology印刷中)では有効性が示されたが、同時に副作用として癌の発症など慎重な観察も必要とされる結果であった。現在、国際試験としてリツキシマブまたはIVCYで寛解導入された後再発した症例へのリツキシマブ再投与とAZAとのオープン前向き比較試験(RITAZAREM)がわが国も交えて施行されている。

2. AAVの予後

欧米のコホート研究によるAAVの予後の検索では、平均6カ月未満で80~90%が寛解に入ると報告されているが、わが国で多いMPAのみの寛解率は75~89%とされている。また、再燃率は70カ月で34%、32カ月で41%、18カ月で8%などの報告があり、1年生存率は82~92%で、推定5年生存率は45~76%である。腎障害を伴っている場合有意に生命予後が悪いことが示されており、GPAより腎症の発症率の高いMPAでその影響は重要である。

一方、わが国ではRPGNを伴う血管炎の予後に関しては大規模コホート調査で検討されており、2003年以後のMPAの生存率は6カ月、1年、2年で、それぞれ82.6%、79.3%、73.3%であり、欧米とほぼ同様である。これらは前述の重症度分類により図4のように有意に生存率が分かれることが示された。

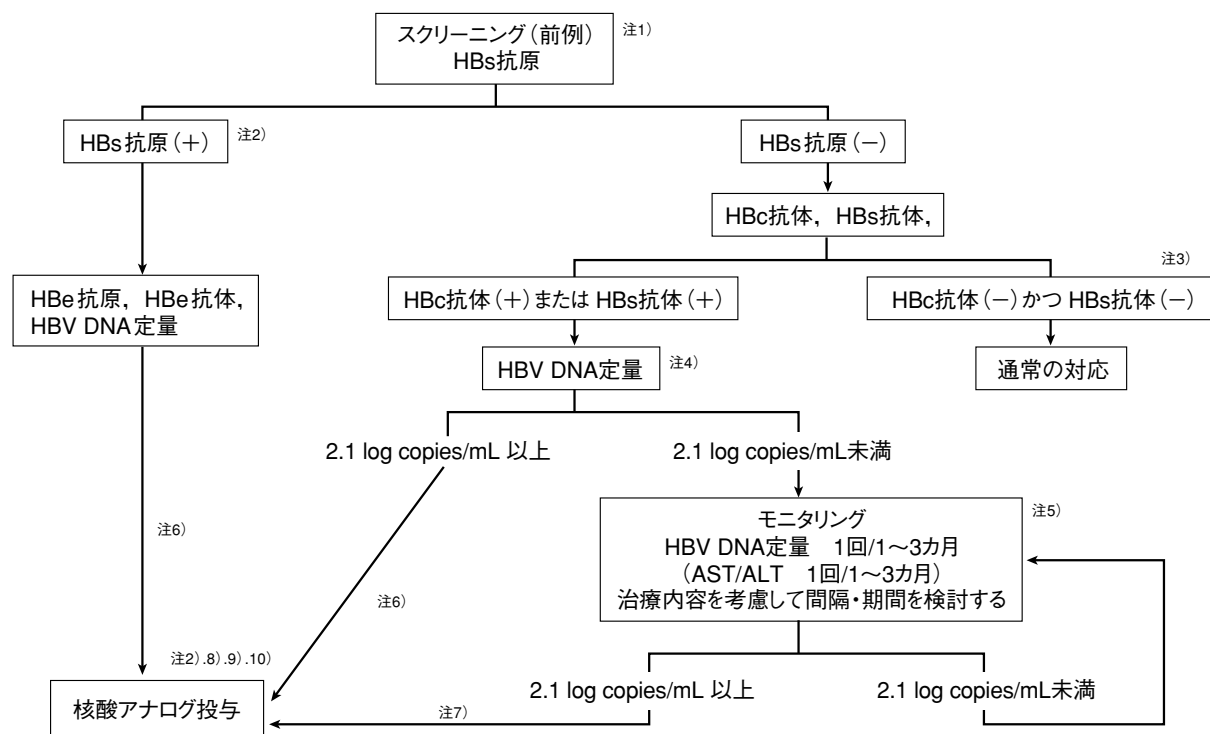
中・小型血管炎の感染症と薬剤性骨粗鬆症に対する対策³⁰⁾

1. 感染症対策

中・小型血管炎の治療に用いられる大量のステロイドやCYは、強力な免疫抑制作用を持ち日和見感染を引き起こすことは十分可能性があり、これらの対策を立て、予防治療と早期発見、速やかな対応策が必要である。

1) ステロイドの減量

寛解導入までに十分のステロイド、CYなどを使用した後、寛解導入を見極めた時点で可及的速やかにステロイド



補足

*血液悪性疾患に対する強力な免疫抑制・化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部にHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、そのなかには劇症化する症例があり、注意が必要である。その他の疾患においても治療によるHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。また、ここで推奨する核酸アナログ予防投与のエビデンスはなく、劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注1) CLIA法で測定することが望ましい。

注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。すべての症例で核酸アナログ投与にあたっては肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

注3) 初回治療時にHBc抗体、HBs抗体未測定の場合は抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。

注4) PCR法およびリアルタイムPCR法により実施する。より検出感度の高いリアルタイムPCR法が望ましい。

注5) リツキシマブ・ステロイド使用例、造血細胞移植例はHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。フルダラビンは強力な免疫抑制作用を有するが、HBV再活性化のリスクは不明であり、今後注意が必要である。

注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始することが望ましい。

注7) 免疫抑制・化学療法中はHBV DNA定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を開始する。

注8) 核酸アナログはエンテカビルの使用を推奨する。

注9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討してよい。

スクリーニング時にHBs抗原(+)例ではB型肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。スクリーニング時にHBc抗体(+) and/or HBs抗体(+)例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12カ月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること。(ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)(3)この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。

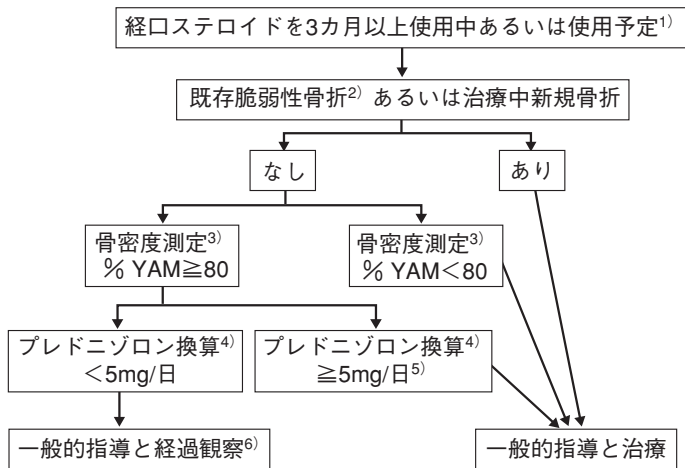
注10) 核酸アナログ投与終了後12カ月間は厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を再開する。

図5 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(文献34より引用)

を減量する。JMAAVにおける48症例の解析では、11例で感染症が発症したが、原疾患発症200日でのステロイド使用量はプレドニン換算で感染症発症者 13.1 ± 5.8 mg/日と非発症者 10.2 ± 3.4 mg/日に比し、有意に高かった($p < 0.05$)。これは、ステロイド治療減量の遅延または維持量の高値を意味しており、ステロイドの寛解導入後の可及的速やかな減量が勧められるところである。

2) *Pneumocystis jiroveci pneumoniae* (以前は *P. carinii* : PCP) 感染肺炎対策

従来より、ステロイド大量療法やCYを併用する血管炎患者の治療では、初期から予防としてST合剤(sulfamethoxazole/trimethoprim 1対5で混ぜたもの、バクタ®1錠またはバクトラミン®1Aにそれぞれ80mgと400mg含有)を1錠連日または2錠隔日での服用が勧められてい



YAM：若年成人平均値（20～44歳）

注 1) 本ガイドラインは18歳以上を対象とする。

注 2) 脆弱性骨折の定義は原発性骨粗鬆症と同一である。

注 3) 骨密度測定は原発性骨粗鬆症（2000年度改訂版）に準ずる。

注 4) 1日平均投与量

注 5) 1日10mg以上の使用例では骨密度値が高くても骨折の危険性がある（骨折閾値；%YAM90）。

注 6) 高齢者では骨折の危険性が高くなる。

・ 一般的指導

生活指導、栄養指導、運動療法は原発性骨粗鬆症のものに準ずる。

・ 経過観察

骨密度測定と胸腰椎X線撮影を定期的（6カ月～1年ごと）に行う。

・ 薬物治療

1. ビスホスホネート製剤を第一選択薬とする。

2. 活性型ビタミンD₃、ビタミンK₂は第二選択薬とする。

図 6 わが国の「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」（2004 年度版）

る。ST 合剤が使用できない場合、ペンタミジン 300 mg 月 1 回の吸入が勧められる³¹⁾。一方、trimethoprim は腎排泄性であるため、腎機能低下例においては Cr_r に応じた減量を考慮する。また、本剤は遠位尿細管からのカリウム排泄を抑制するため、高カリウム血症が起りやすくなることに注意する。プレドニンを 16 mg 以上、8 週間以上続ければ PCP 感染は発症しうるとされており³²⁾、これらの薬剤量を使用する場合は必須であるが、薬剤量がそれ以下でも長期にわたって使用する場合は継続的に投与する。

3) 真菌感染症を予防

アムホテリシン B 含嗽で咽頭および食道真菌症の予防が推奨されている。元から間質性肺炎を有している場合、アスペルギルスやカンジダによる肺炎は、アズール系抗真菌薬の経口予防投与が推奨されている（例：イトラコナゾールで 100～200 mg/日³³⁾）。

4) B 型肝炎, C 型肝炎対策

治療開始前に B 型肝炎, C 型肝炎の血清学的検査が必須である。B 型肝炎感染に関しては、最近の強力な免疫抑制療法（リツキシマブなど）により、既感染とされていた症例からも新たな劇症化症例が報告され予後が非常に悪い。厳密な検査（肝炎ウイルス核酸量のモニタリングを含む）と、核酸アナログ使用による適切な予防（エンテカビル 0.5 mg/日が推奨されている）や発症時の対応が必要である（図 5）³⁴⁾。C 型肝炎についてもウイルス量の検定のため肝機能のモニタリングを注意深く行う。

2. 骨粗鬆症対策

ステロイドを初期には多量に、寛解維持には長期に使うことになる本症では、特に腎機能低下をきたしていることもあり、骨粗鬆症への対策は避けて通れない。これらに関しては、わが国から「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」が出されている³⁵⁾（図 6）。ステロイド性骨粗鬆症の発症予防のためにカルシウム、ビタミン D 補給に加えて、ビスホスホネート（bisphosphonate：BP）の投与を行う。わが国では、腎機能低下者にはエチドロネート、リセドロネートが禁忌となっており、アレンドロネート（35 mg/週）ミノドロネートを慎重に投与することとされている。

おわりに

中・小型血管炎は、その発症機序については不明な点が多いが、腎障害を来すと重篤であり、本症が高齢者に多く発症するため、治療そのものが副作用や腎毒性のため十分になされない場合も多く難渋するところである。一方で、わが国も交えたグローバルな血管炎に対するエビデンス形成の試みがなされており、稀少疾患であることをこれらの試みで克服して、有効な治療法を確立することが期待されるところである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Jennette JC, Falk RJ, et. Al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37(2): 187-192.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen

- S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65(1) : 1-11.
3. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2006-2007 年度合同研究班報告：血管炎症候群の診療ガイドライン. *Circulation J* 2008 ; 72(Suppl)IV : 1253-1345.
 4. 尾崎承一, 榎野博史, 松尾清一. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン. 2011
 5. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid mC, et al. EULAR : recommendations for the management of primary small vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 310-317.
 6. 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(10) : 1615-1616.
 7. Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, Ishizu A, Kobayashi S, Kumagai S, Kurihara Y, Kurokawa MS, Makino H, Nagafuchi H, Nakabayashi K, Nishimoto N, Suka M, Tomino Y, Yamada H, Yamagata K, Yoshida M, Yumura W, Amano K, Arimura Y, Hatta K, Ito S, Kikuchi H, Muso E, Nakashima H, Ohson Y, Suzuki Y, Hashimoto H, Koyama A, Matsuo S, Kato H. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis : the JMAAV study. *Mod Rheumatol* 2012 ; 22(3) : 394-404.
 8. Koyama A, Yamagata K, Makino H, et al ; Japan RPGN Registry Group. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan : etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13(6) : 633-650.
 9. 中林公正, 橋本博史. 難治性血管炎の診療マニュアル : 厚生科学研究特定疾患対策研事業, 難治性血管炎に関する調査研究班 2002 年 3 月, 19-23.
 10. 難病医学研究財団/難病情報センター, 免疫疾患調査研究班 (難治性血管炎に関する調査研究班). IVCY 治療における年齢, 腎機能に応じたシクロフォスファミドの投与量設定量. http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/025_2_i.hrm.
 11. Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, Lhote F, Cacoub P, Deblois P, et al. Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome : comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. *French Cooperative Study : Group for Vasculitides. Br J Rheumatol* 1997 ; 36 : 1290-1297.
 12. Guillevin L, Cohen P, Mahr A, et al. Short-term corticosteroids then lamivudine and plasma exchanges to treat hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 2003 ; 49 : 93-100.
 13. Guillevin L, Lhote F, Cohen P. Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995 ; 38 : 1638-1645.
 14. Selga D, Mohammad A, et al. Polyarteritis nodosa when applying the Chapel Hill nomenclature--a descriptive study on ten patients. *Rheumatology* 2006 ; 45(10) : 1276-1281.
 15. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis : an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992 ; 116 : 488-498.
 16. Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, 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.
 17. Yamagata K, Usui J, Sugiyama H, Nitta K, Wada T, Muso E, Arimura Y, Koyama A, Makino H, Matsuo S. Clinical findings on ANCA-associated renal vasculitis from the Japan RPGN registry obtained via a questionnaire survey. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17(5) : 646-649.
 18. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, Jayne D, Mahr A, Merkel PA, Raspe H, Scott DG, Witter J, Yazici H, Luqmani RA. 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(5) : 605-617.
 19. Luqmani RA, Bacon PA, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJ Med* 1994 ; 87 : 671.
 20. 尾崎承一. 中小型血管炎の新展開 : ANCA 関連血管炎の前向き臨床研究 : JMAAV : 脈管学. *日脈管学会誌* 2009 ; 49(1) : 53-61.
 21. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L, Pusey CD, De Zoysa J, Ives N, Clark WF, Quillen K, Winters JL, Wheatley K, Jayne D ; PEXIVAS Investigators. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS) : protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013 ; 14 : 73.
 22. Walsh M, Merkel PA. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis : A meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2010 ; 62 : 1188-1173.
 23. Wada T, Hara A, Arimura Y, Sada KE, Makino H ; Research Group of Intractable Vasculitis, Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan. Risk factors associated with relapse in Japanese patients with microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2012 ; 39(3) : 545-551.
 24. Langford CA, Talar-Williams C. A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis : induction of remission with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 2666-2673.
 25. Jayne D, Rasmussen N. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibody. *Ann Intern Med* 2002 ; 137 : 1021-1029.

- mic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 36-44.
26. Hirayama K, Kobayashi M, Hashimoto Y, Usui J, Shimizu Y, Hirayama A, Yoh K, Yamagata K, Nagase S, Nagata M, Koyama A. Treatment with the purine synthesis inhibitor mizoribine for ANCA-associated renal vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44(1) : 57-63.
 27. 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) : c35-42.
 28. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010 ; 363(3) : 221-232.
 29. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010 ; 363(3) : 211-220.
 30. 武曾恵理. 急速進行性糸球体腎炎, ANCA 関連血管炎の治療における感染症と全身管理はどのように行うのでしょうか? 富野康日己(監), 柏原直樹, 南学正臣(編): EBM 腎臓病の治療 2011-2012. 東京: 中外医学社, 2012 : 53-59.
 31. Chung JB, et al. Cost-effectiveness of prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis undergoing immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43(8) : 1841-1848.
 32. Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* 2004 ; 350(24) : 2487-2498.
 33. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, Wesley R, Koziol D, Marciano B, Eisenstein EM, Turner ML, DeCarlo ES, Starling JM, Holland SM. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2003 ; 348(24) : 2416-2422.
 34. 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会(編). B 型肝炎治療ガイドライン第 1, 2 班, 2013 年 9 月.
 35. Nawata H, Soen S, Takayanagi R, Tanaka I, Takaoka K, Fukunaga M, Matsumoto T, Suzuki Y, Tanaka H, Fujiwara S, Miki T, Sagawa A, Nishizawa Y, Seino Y ; Subcommittee to Study Diagnostic Criteria for Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. 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.