

1. 血管炎症候群診療の最新知見と課題

東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学分野

針谷 正祥

Key words : 血管炎症候群, ANCA関連血管炎, 高安動脈炎, 巨細胞性動脈炎

はじめに

血管炎は血管壁の炎症による血管の狭窄や拡張のため, その支配領域の臓器の出血, 虚血, 壊死などの病態を惹起する疾患である。発熱, 倦怠感などの全身症状に加えて, 多臓器の症状・所見がみられることから, 複数の診療科が協力してその診断・治療・管理に携わる必要がある。近年の血管炎の病因・病態に対する理解の深化とともに, 新規治療薬の開発が進み, 血管炎の診療は分子標的治療の時代に入った。血管炎の進行による不可逆的な臓器障害を回避するためには, 日常診療に潜む血管炎患者を早期に発見し, 専門医療機関に紹介することが肝要である。

1. 血管炎の分類と疫学

2012年のChapel Hill国際会議で, 血管炎症候群は罹患血管サイズによって7つのカテゴリーに分類された¹⁾。大型血管炎には高安動脈炎(Takayasu arteritis : TAK)と巨細胞性動脈炎(Giant cell arteritis : GCA), 中型血管炎には結節性多発動脈炎(polyarteritis nodosa : PAN)と川崎病(Kawasaki disease), 小型血管炎には抗好中球細胞質抗体関連血管炎(antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis : AAV)と免疫複合体小型血管炎(immune-

complex systemic vasculitis)が含まれる。AAVには顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis : MPA), 多発血管炎性肉芽腫症(granulomatosis with polyangiitis : GPA), 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis : EGPA)の3疾患が含まれる。7つのカテゴリーと分類された疾患は<https://www.vas-mhlw.org/html/results.html>で公開されている。

1) 血管炎の新分類基準

血管炎の診断には国内では厚生労働省研究班が作成した診断基準, 海外では米国リウマチ学会が作成した分類基準が広く用いられてきたが, 最近, AAVの3疾患とTAK, GCAの新分類基準が米国リウマチ学会と欧州リウマチ学会の合同で作成・発表された。これらの新分類基準はDiagnosis and Classification of Vasculitis (DCVAS) 研究で世界各国の136施設から収集した6,991症例の患者データを利用し, data-driven methodで開発された。一例としてMPAの新分類基準を表に示す²⁾。この分類基準の項目は, MPA症例と対照症例(他の中・小型血管炎症例と血管炎以外の症例)を比較して選択されているため, 中・小型血管と診断された患者をいずれかのAAVに分類する目的で使用し, 診断目的には使用しないことが重要な注意点である。同様に, TAK, GCAの新分類基準は, 大型血管炎と診断された患者を分類するために使用する。

略歴は130頁に記載

表. 顕微鏡的多発血管炎の米国リウマチ学会・欧州リウマチ会議新分類基準 (文献2より引用)

本基準を当てはめる際の注意点

- 中・小型血管炎と診断された患者に対して、MPAと分類する目的でこの基準を当てはめること
- この基準を当てはめる前に、血管炎類似疾患を除外すること

臨床的基準	スコア
鼻病変：血性鼻漏、潰瘍、痂皮、うっ血、鼻閉、鼻中隔欠損・穿孔	-3
臨床検査・画像検査・生検に関する基準	
pANCAまたはMPO-ANCA陽性	+6
胸部画像検査における肺線維症または間質性肺疾患	+3
生検での微量免疫型糸球体腎炎	+3
cANCAまたはPR3-ANCA陽性	-1
末梢血好酸球数 > 1,000/mm ³	-4

測定されている項目のスコアを合計する。MPAと分類するにはスコア 5 以上を必要とする。

2) 日本の血管炎の疫学

2020 年度における特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は、MPA 10,681 名、GPA 3,196 名、EGPA 5,162 名、PAN 2,347 名、TAK 4,730 名、GCA 1,716 名である。未申請の患者が一定数いることから、実際の患者数はこれよりも多いと考えられる。2019 年に難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班（難治性血管炎班）が実施した大型血管炎全国疫学調査による全国患者数の推計値は、TAKが 5,320 名(95%信頼区間 4,810~5,820 名)、GCAが 3,200 名(95%信頼区間 2,830~3,570 名)であった。同じ手法を用いて 1998 年に実施されたGCA患者数推計値は 690 名であり、GCAの疾患認知度向上と人口の高齢化により、患者数が急速に増加していると考えられる。

2. ANCA関連血管炎の分子標的治療

AAVの治療は寛解導入治療と寛解維持治療に分けられる。3 疾患のうち、MPA・GPAとEGPAは異なる治療戦略がとられている。いずれも副腎皮質ステロイド（glucocorticoid：GC）が治療の基本薬であったが、近年の新規治療薬開発・上市により、その位置づけが大きく変わってきた。

1) MPA, GPA

MPA・GPAの標準的寛解導入療法はGC+シクロホスファミド（cyclophosphamide：CY）である³⁾。2013年に国内でもリツキシマブ（rituximab：RTX）の適応疾患にMPA・GPAが追加され、徐々にその使用割合が増加し、CYと同様に標準治療の位置づけとなりつつある。CY、RTXいずれの場合も、疾患活動性に応じて、中等量から高用量のGCを併用し、漸減する治療レジメンが用いられてきた。2021年に報告されたLoVAS試験では、140名の新規発症MPA・GPA患者をRTX+プレドニゾロン（prednisolone：PSL）0.5 mg/kg/日（減量群）とRTX+PSL 1 mg/kg/日（通常量群）の2群に割り付けたランダム化オープン試験により、通常量群に対する減量群の6カ月後の寛解割合の非劣勢が証明された。重篤な感染症、GC関連有害事象の頻度は減量群で少なかった⁴⁾。腎病変または肺胞出血を呈するMPA、GPAを対象としたPEXIVAS試験では、CYまたはRTXに標準的速度でGCを減量する群（標準用量群）と早期にGCを減量する群（減量群）がランダム化オープン試験により比較された。死亡あるいはend-stage kidney diseaseのアウトカムに関して、減量群は標準用量群に対して非劣勢であることが示された⁵⁾。

MPA・GPAにおける好中球の過剰活性化に補体成分C5aが関与していることから、経口C5a受容体拮抗薬であるアバコパンのMPA・GPAに対する有効性と安全性がランダム化二重盲検試験で検討された。CYまたはRTXにアバコパン＋プレドニゾンのプラセボを併用する群（アバコパン群）とプレドニゾン＋アバコパンのプラセボを併用する群（プレドニゾン群）を比較し、プレドニゾン群に対するアバコパン群の26週での寛解割合の非劣勢と52週での寛解維持割合の優越性が示された。GCの副作用指標であるGC toxicity indexはアバコパン群で優位に低値であった⁶⁾。

2) EGPA

EGPAではFive Factor Score (FFS) による重症度評価に基づいて治療が選択される。FFSが0(以下のいずれも認めない：血清クレアチニン>1.58 mg/dl, 1日尿蛋白量>1 g, 重症の消化管病変, 心筋病変, 中枢神経病変)のEGPAにおいては、GC単独治療が選択され、効果不十分な場合は静注CYの追加併用が行われる。EGPAでは好酸球の分化・増殖・活性化に關与するインターロイキン5に対するヒト化モノクローナル抗体であるメボリズマブの有用性が報告されている。GCおよび免疫抑制薬併用で寛解を達成できていないEGPA患者にメボリズマブまたはプラセボを追加併用したランダム化比較試験において、メボリズマブ群の寛解達成割合、寛解維持割合はプラセボよりも有意に優れていた⁷⁾。現在、他のインターロイキン5阻害薬の臨床試験が進行中である。

3. 大型血管炎の治療

1) 高安動脈炎

TAKの治療には、GC、免疫抑制薬、インターロイキン6阻害薬であるトシリズマブ(tocilizumab: TCZ)やtumor necrosis factor (TNF)阻害薬などの生物学的製剤が用いられる。国内でTAKに保険適用がある生物学的製剤はTCZであ

る。GC治療下に再発したTAKを対象に実施されたTAKT試験では、GC増量後に1週間以上寛解を達成した患者をTCZ群、プラセボ群に盲検下にランダム割り付けし、GCを漸減して再発までの期間を検討した。プラセボに対するTCZのハザード比はintention-to-treat解析では0.41 (p=0.0596)、per protocol解析では0.34 (p=0.0345)であった⁸⁾。TAKT試験の長期継続試験では、GC減量効果、Short Form-36によるQuality of lifeの改善効果が示されている。長期継続試験で96週まで追跡された28名の患者の22動脈の画像解析では、各患者で部分的または新規に壁肥厚が進行した動脈がそれぞれ平均0.5本、0.8本であり、部分的または新規に壁肥厚が進行した動脈がみられた患者の割合は10.7%、28.6%であった。TCZ治療中は炎症マーカーの上昇が抑制されるため、定期的な画像評価が重要と考えられる。

TAKの初期治療における生物学的製剤の位置づけに関して、各国の診療ガイドラインで意見が分かれている。日本および欧州リウマチ学会のガイドラインではGC単独(日本)またはGC＋免疫抑制薬(欧州)治療で寛解導入困難またはGC減量困難な場合にTCZまたはTNF阻害薬の使用が推奨されている。一方、米国では活動性TAKに対して初期からGC＋免疫抑制薬またはGC＋TNF阻害薬が推奨され、生物学的製剤としてはIL-6阻害薬よりもTNF阻害薬を優先されている。これらの推奨の相違は、TAKの希少性のために十分なエビデンスが蓄積されていないことに起因していると考えられる。

我が国からTAKの寛解基準と活動性TAKに対するtreat-to-targetアルゴリズムが提唱されている(図)⁹⁾。

2) 巨細胞性動脈炎

GCAは大動脈またはその主要分枝、特に頸動脈や椎骨動脈の分枝を高い頻度で傷害し、しばしば浅側頭動脈を傷害する肉芽腫性動脈炎である。GCAは頭蓋型巨細胞動脈炎(cranial GCA, C-GCA)と大血管型巨細胞性動脈炎(large-vessel

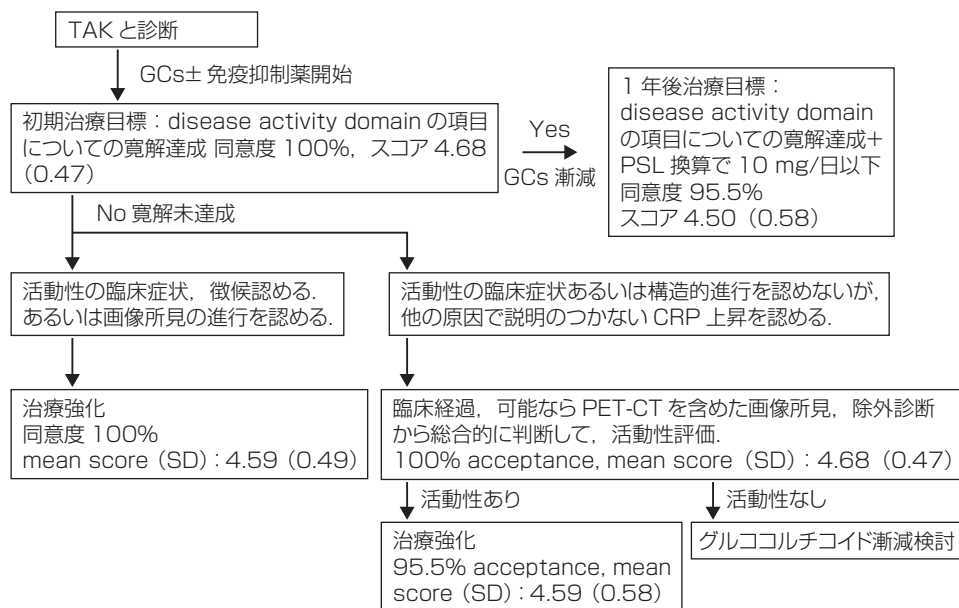


図. 活動性高活動脈炎に対するT2Tアルゴリズム (文献9より引用)

GCA : LV-GCA) に分類され、大動脈と主要分枝病変は大型血管炎病変 (large-vessel lesion : LVL) と呼ばれる。国内の後ろ向きコホート研究で集積された 139 名中 73 名 (52.5%) が LV-GCA であり、LVL は治療開始から 6 カ月までの寛解非達成または寛解達成後の再発と関連することが示されていることから、GCA 診断時には画像診断による LVL の評価が必須と考えられる。

GCA に対する生物学的製剤として我が国では TCZ が使用可能である。50 歳以上の活動性 GCA の新規発症または再発例を対象に、GC を漸減投与しながら TCZ (毎週、隔週投与の 2 群) またはプラセボ (GC26 週、52 週継続投与の 2 群) を 52 週間投与する二重盲検試験が実施された。TCZ の 2 群はプラセボ群の GC26 週継続群よりも有意に 52 週時の寛解維持割合が高く、再発のハザード比が低かった¹⁰⁾。日本の診療ガイドラインでは TCZ は GC 抵抗性または副作用のため PSL を早期に減量したい症例での使用が推奨されている。

4. 新しい血管炎疾患

1) adenosine deaminase 2 (ADA2) 欠損症

ADA2 欠損症は全身性血管炎様病態を呈する新たな疾患として 2014 年に報告された疾患で、血管炎症状 (10 歳未満発症の脳梗塞、脳出血、あるいは皮膚動脈炎、結節性多発動脈炎、臓器梗塞)、免疫異常、血液学的異常 (血球減少、リンパ増殖性疾患) からなる複雑な自己炎症性病態を呈する。小児の結節性多発動脈炎、皮膚動脈炎と診断されていた患児の中に ADA2 欠損症が含まれており、遺伝子解析による診断の見直しを行うことが必要である。

2) VEXAS 症候群

造血前駆細胞の UBA1 遺伝子の異常により成人で発症する単一遺伝子疾患で、VEXAS は vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic を意味する。血液異常と炎症性病態を示す疾患であり、血管炎症状として、大・中・小型血管炎や白血球破碎性血管炎、深部静脈血栓症がみられる。

おわりに

血管炎の初発症状は必ずしも特異的ではないため、持続的な炎症反応上昇や多臓器病変を呈する場合には血管炎を積極的に疑うことがまず重要である。本稿で紹介した治療の進歩を血管炎の予後改善に結びつけるためには、専門医療機関への早期の紹介と治療介入が必要である。

文 献

- 1) Jennette JC, et al : 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 65 : 1-11, 2013.
- 2) Suppiah R, et al : 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 81 : 321-326, 2022.
- 3) Harigai M, et al : 2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* 29 : 20-30, 2019.
- 4) Furuta S, et al : Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis : A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 325 : 2178-2187, 2021.
- 5) Walsh M, et al : Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 382 : 622-631, 2020.
- 6) Jayne DRW, et al : Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 384 : 599-609, 2021.
- 7) Wechsler ME, et al : Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 376 : 1921-1932, 2017.
- 8) Nakaoka Y, et al : Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis : results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis* 77 : 348-354, 2018.
- 9) Sugihara T, et al : Establishing clinical remission criteria and the framework of a treat-to-target algorithm for Takayasu arteritis : Results of a Delphi exercise carried out by an expert panel of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare for intractable vasculitis. *Mod Rheumatol* 32 : 930-937, 2022.
- 10) Stone JH, et al : Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 377 : 317-328, 2017.