

特集：血管炎

わが国の血管炎の現状と今後の展望

Current status and perspective of vasculitis in Japan

佐田 憲映 槇野 博史

Ken-ei SADA and Hirofumi MAKINO

はじめに

原発性血管炎とは、血管壁の炎症を特徴とし、障害血管のサイズなどにより全身のさまざまな臓器に障害を引き起こす全身性炎症疾患であり、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。

わが国では、高安動脈炎、側頭動脈炎、Buerger病、結節性多発動脈炎、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 : 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)、悪性関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群の9疾患が難治性血管炎と総称され、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で、病因・病態を明らかにする基礎研究から臨床研究まで幅広く研究を進めている。

これらの難治性血管炎のなかでも特に中・小型血管を主な罹患血管とするMPA, GPA, EGPAは、血液中の抗好中球細胞質抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody : ANCA)が陽性となる疾患群であり、ANCA関連血管炎と総称される。原発性血管炎による障害臓器は障害血管のサイズや障害血管の分布により多彩であるが、これらANCA関連血管炎では腎臓が標的臓器となることが多いため、腎臓内科医とリウマチ膠原病医が共通して扱うことの多い疾患の一つである。このような特徴が背景にあるため、厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班(研究代表者：槇野博史)では、中・小型血管炎に関する臨床分科会(有村義宏分科会長)を中心に基礎・病理分科会(岡田保典分科会長)と連携

し、腎臓内科医、リウマチ膠原病内科医のみならず呼吸器内科医、循環器内科医、皮膚科医、病理医、放射線科医など多くの分野の専門家の協力を得て、ANCA関連血管炎に関する基礎から臨床研究まで幅広く研究を進めてきた。

またANCA関連血管炎は、わが国を含むアジア諸国と欧米諸国とで疾患分類やANCAの種類、障害臓器などが大きく異なることが明らかとなっている¹⁾。したがってANCA関連血管炎の研究・臨床においては、共通の基準や定義の下で国際的な比較研究や共同研究を行う必要があり、国際研究協力分科会(藤元昭一分科会長)では、診断基準作成のための研究をはじめ、介入研究など国際多施設共同研究を推進してきた。

本稿ではこれまでにわれわれが難治性血管炎班でかかわってきた臨床研究を紹介し、その結果からわが国の血管炎の現状および今後の展望を述べる。

難治性血管炎に関する調査研究班でかかわった臨床研究(表1)

1. JMAAV(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コホート研究, Prospective study of the severity-based treatment protocol for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis) (UMIN00000867)

難治性血管炎に関する調査研究班の前研究代表者である尾崎承一らによって、進行性腎障害に関する調査研究班(研究代表者：富野康日己)、免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究班(研究代表者：橋本博史)と合同で計画され実行された、MPO-ANCA関連血管炎患者を対象としたわが国初の全国規模での多施設共同前向き研究である。

本研究は、登録された患者に重症度別のプロトコルが

表 1 2008～2013 年に難治性血管炎に関する調査研究班でかかわった主な臨床研究

研究名	略称	臨床研究登録番号	対象疾患	セッティング	主要なアウトカム	内容・特徴
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コホート研究	JMAAV	UMIN000000867	MPO-ANCA 陽性 ANCA 関連血管炎	大学病院・専門病院など 16 施設	寛解率, 生存率, 再燃率	わが国初の多施設共同前向き研究
MPO-ANCA 関連顕微鏡的多発血管炎における再燃に関する後ろ向き研究		UMIN000001785	MPO-ANCA 陽性 MPA	大学病院・専門病院など 18 施設	再燃率, 生存率など	再燃の危険因子探索研究
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	UMIN000001648	MPA, GPA, EGPA を含む ANCA 関連血管炎	大学病院・専門病院など 22 施設	寛解率, 生存率, 腎生存率	多施設共同前向きコホート研究
EGPA に関する疫学研究			EGPA	層化抽出した 2,599 病院	患者数, 臨床症状など	EGPA 全国疫学調査
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	UMIN000005136	MPA, GPA, EGPA を含む ANCA 関連血管炎	大学病院・専門病院など 55 施設	寛解率, 生存率, 腎生存率	難治性血管炎班と進行性腎障害班の合同研究 腎組織や呼吸器データ, 血清, 尿, DNA, RNA なども収集
ANCA 関連血管炎の寛解維持療法の現状とその有効性と安全性に関する観察研究	Co-RemIT-JAV	UMIN000006373	MPA, GPA, EGPA を含む ANCA 関連血管炎	大学病院・専門病院など 16 施設	再燃率, 生存率	RemIT-JAV 追跡終了後, 引き続き寛解維持療法の実態を追跡

推奨され、治療後 18 カ月間の追跡が行われた。すでに論文文化されているので詳細は省略するが、2004 年 7 月から 2006 年 9 月までに 16 の大学病院や専門施設から 52 例が登録された。追跡が行われた 48 例の寛解率は約 95 %, 生存率も 90 % であり、欧米の報告と比較しても治療成績が良好であったことが報告されている²⁾。さらにこの研究では、登録患者の生活の質の評価³⁾や登録患者における疾患活動性スコア (Birmingham Vasculitis Activity Score : BVAS⁴⁾) の有用性の評価⁵⁾、新たなバイオマーカー探索のためのトランスクリプトーム解析結果⁶⁾など多くの研究も併せて行われ、その成果が報告されている。

2. MPO-ANCA 関連顕微鏡的多発血管炎における再燃に関する後ろ向き研究 (UMIN000001785)

2009 年に難治性血管炎班で行った再燃の危険因子を探索するための後ろ向きコホート研究である。大学病院、専門病院など 18 施設から 62 例の MPO-ANCA 関連 MPA 患者が登録され、平均 30 カ月の観察期間で 24 % に再燃を認めている。本研究では、再燃をアウトカムとした多変量解析にて、特にステロイド薬の減量速度が再燃の危険因子と

して抽出されている。本研究は、後述する維持療法に関する前向きコホート研究を計画するうえでの基礎として多くの知見が得られた重要な研究であった⁷⁾。

3. RemIT-JAV (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) (UMIN000001648))

JMAAV 研究終了後、EGPA や GPA を含めわが国の ANCA 関連血管炎患者全体を対象として、欧米の分類基準や評価方法を適用して 2009 年より開始したのが RemIT-JAV である。本研究は、わが国の ANCA 関連血管炎患者全体での特徴を明らかにするとともに、主に専門施設で現在行われている治療を把握し、その有効性や安全性を評価することを目的としている。本研究ではほかにも、これまで臨床の現場で使用されている MPA, GPA, EGPA の厚生労働省認定基準を欧米の基準と比較し、その位置づけについても検討を行っている。本研究には参加 22 施設から 156 例の登録が行われた。登録された患者の疾患分類を図 1 に示す。

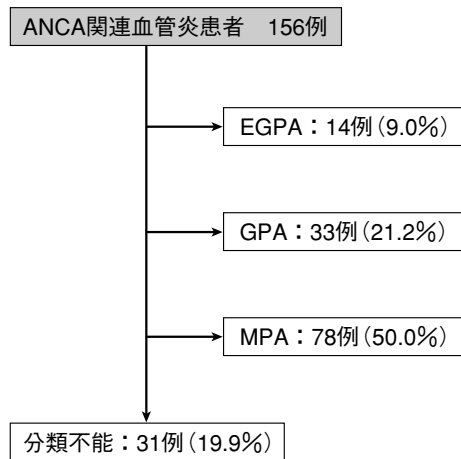


図 1 RemIT-JAV 研究に登録された 156 症例の疾患分類

患者背景の特徴については現在論文投稿中であるが、これまで報告されてきたように、MPO-ANCA 陽性 MPA が多いため高齢・腎機能障害患者が多いことが明らかとなっている。さらに、GPA 患者でも MPO-ANCA 陽性例が多いこと、間質性肺炎の頻度が高いことなどが明らかとなっている。

すでに追跡を完了しており、有効性や安全性など臨床経過についても現在解析を行っている。

4. Co-RemIT-JAV (ANCA 関連血管炎の寛解維持療法の現状とその有効性と安全性に関する観察研究, Cohort Study of Remission Maintenance Therapy in Japanese Patients with ANCA-associated Vasculitis) (UMIN000006373)

先述の再燃に関する後ろ向き研究の結果を踏まえて、わが国の ANCA 関連血管炎診療における維持療法の実態、および有効性・安全性を明らかにするために、2011 年より RemIT-JAV に登録され追跡が完了した症例を対象に開始した前向き研究である。現在追跡を継続中であり、2015 年 1 月には追跡を完了して解析に入る予定である。

5. EGPA に関する疫学研究

2008 年に厚生労働省特定疾患の疫学に関する調査研究班(研究代表者:中村好一)と協力して、EGPA を対象とした全国疫学調査を行った。この結果、推定患者数は 1,866 人(95%信頼区間:1,640~2,092)であり、推定有病割合は 17.8/1,000,000 であった。また、二次調査に協力いただいた 315 例において女性の頻度が高いことと神経障害が多いことがわが国の EGPA 患者の特徴であり、ANCA 陽性例では腎症状、眼・粘膜症状、耳鼻咽喉症状などが多いことを報告している(図 2)⁸⁾。

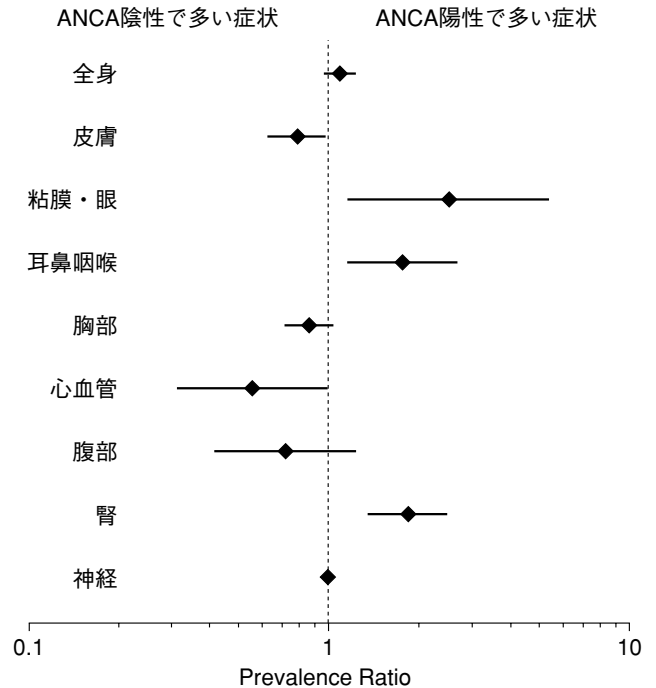


図 2 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) における ANCA 有無と症状 (文献 6 より引用)

6. RemIT-JAV-RPGN (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, Remission Induction Therapy in Japanese patients with ANCA-associated Vasculitides and Rapidly Progressive Glomerulonephritis) (UMIN000005136)

RemIT-JAV 終了後、2011 年から進行性腎障害に関する調査研究班と合同で開始したのが RemIT-JAV-RPGN である。対象疾患は RemIT-JAV と同様であるが、参加施設を 57 施設まで拡大した。2013 年 12 月で登録を終了し、50 施設から計 326 症例が登録されている。現在引き続き追跡調査中で、2015 年 12 月に観察終了を予定している。本研究では ANCA 関連血管炎患者の腎組織や呼吸器画像データなども収集しており、障害臓器の詳細な解析も行う予定である。また DNA や RNA, 血清, 尿などのサンプルも収集しており、質の高いデータを用いた新たなバイオマーカーなどの探索・検証が可能である。

7. 国際共同研究

1) DCVAS (欧州リウマチ学会/米国リウマチ学会主導による原発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための研究) (Diagnosis and Classification Criteria in Vasculitis Study) (NCT01066208)

欧州リウマチ学会と米国リウマチ学会の主導により、原

発性全身性血管炎の分類・診断基準作成のための研究が2011年より開始されており、わが国からも難治性血管炎に関する調査研究班に所属する研究者の施設を中心に23施設が参加している。2013年9月末までに2,872例が登録されているが目標の3,500症例には到達しておらず、症例登録期間が2015年12月まで延長されている。特に欧米で症例の少ない高安動脈炎やMPAの登録が求められており、本研究結果をわが国の患者に適用可能とするためにも、これらの患者をできるだけ多く登録する必要がある。

2) PEXIVAS (ANCA 血管炎に対する免疫抑制療法への血漿交換療法追加による生命予後と腎予後の改善の有無を評価する無作為比較試験) Plasma exchange and glucocorticoid in anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis : a randomized controlled trial (UMIN000009523)

欧州血管炎研究グループ(EUVAS)、米国血管炎臨床研究コンソーシアム(VCRC)が中心となって行っている国際共同臨床試験である。わが国でも本研究班所属研究者の施設が中心となって2011年6月に調整事務局が設置され、現在4施設が倫理審査委員会の承認を得て研究が開始されている。

3) RITAZAREM (再発性 ANCA 関連血管炎 (AAV) の寛解維持療法におけるリツキシマブとアザチオプリンを比較する、オープンラベル、ランダム化国際共同試験) (An international, open label, randomised controlled trial comparing rituximab with azathioprine as maintenance therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis) (UMIN000012409)

PEXIVASと同様で、EUVAS、VCRCが中心となって2013年4月に開始された国際共同臨床試験である。わが国でも研究組織が立ち上げられ、現在参加に向けた準備が進んでいる。

わが国の ANCA 関連血管炎患者の診療実態

ANCA 関連血管炎に対しては、重症度や障害臓器に応じて副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、血漿交換療法などを用いて寛解導入療法を行う。現在、わが国では治療選択にあたっては「欧米の臨床研究結果に基づいたガイドライン」^{9,10)}や「JMAAVで推奨されたプロトコール」²⁾、また、それに含まれる進行性腎障害に関する調査研究班より提示されている「急速進行性腎炎症候群の診療指針」¹¹⁾などが参考とされていると思われる。これらは2010年に発刊した

表 2 臨床調査個人票からみた顕微鏡的多発血管炎(MPA)と多発血管炎性肉芽腫症(GPA)の治療

	MPA (n=697)	GPA (n=241)
平均最大副腎皮質ステロイド薬投与量 (プレドニゾロン換算, mg/day)	26.5±0.9	35.3±1.6
ステロイドパルス併用(%)	52	38
免疫抑制薬併用(%)	28	64
シクロホスファミド併用(%)	22	59
血漿交換併用(%)	5	4
血液透析施行(%)	12	7

ANCA 関連血管炎の診療ガイドラインにまとめて掲載・解説してあるので参照されたい¹²⁾。現在その後の新しいエビデンスを取り入れた改訂版の発行準備中である。

われわれが行ったMPAまたはGPAに認定された患者の臨床調査個人票の解析では、わが国のANCA関連血管炎診療においては、欧米の推奨治療と比較すれば免疫抑制薬、特にシクロホスファミドの併用割合が低いことがわかる(表2)¹³⁾。これは、わが国のANCA関連血管炎患者では高齢者が多い、腎障害合併例が多い、などの背景を反映しているものと考えられる。一方でRemIT-JAVに登録された症例で行われた治療をみると、免疫抑制薬の併用例ではステロイドの減量速度が速いなど、免疫抑制薬を併用する施設としない施設ではステロイドの使用法の違いがあることも明らかとなっている。今後、免疫抑制薬を併用するかどうかだけでなく、ステロイドの使い方も含めて有効性、安全性を評価する必要がある。

現在の課題と展望

近年、シクロホスファミドやアザチオプリン、リツキシマブの使用が公知申請で承認され、わが国の血管炎診療の場において保険診療での使用が可能となった。これらは欧米で確立されたエビデンスを基にして承認されたものであるが、これらの治療のわが国でのエビデンスは乏しく、現在行っている観察研究などから、免疫抑制薬、副腎皮質ステロイド薬、血漿交換療法の適応など、わが国の患者により適した使用方法を確立しなければならない。特にリツキシマブなどはまだ国内でも使用例が少なく、より安全に使用し有効性を検証するために、難治性血管炎に関する調査研究班、進行性腎障害に関する調査研究班、日本腎臓学会、日本リウマチ学会が合同でステートメントを作成し公表している(表3)。

表3 抗好中球細胞質抗体関連血管炎に対するリツキシマブ療法に関するステートメント

1. 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎 (AAV) におけるリツキシマブ療法は既存治療で効果不十分な場合、既存治療が禁忌の場合、または再発を繰り返す場合において、多発血管炎性肉芽腫症 (ウェグナー肉芽腫症；GPA) および顕微鏡的多発血管炎 (MPA) を対象としてのみ考慮すべきである。寛解導入率においては既存の標準治療と比較し同等である。
2. リツキシマブ療法は、緊急時に十分な対応ができる医療施設において、AAV の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師の下で、本剤の使用が適切と判断される症例にのみ行うことが望ましい。
3. 海外および国内のコホートから AAV 患者におけるリツキシマブ療法において感染症発症の頻度が高い (36~62 %) ことが明らかにされている。リツキシマブ療法開始前には十分なスクリーニングを行い、適切な感染予防策を講じるとともに、リツキシマブ療法中および療法後において感染症を含む有害事象の発現に十分注意する。
4. 本邦で行われた「ANCA 関連血管炎の寛解導入の現状とその有効性と安全性に関する観察研究 (RemIT-JAV)」, 「急速進行性糸球体腎炎の全国疫学調査」より既存治療を受けた AAV 患者においては、重篤な感染症の発現頻度が高い (10.0~26.9 %) ことを認識する必要がある。

利益相反自己申告：

Consultant : AbbVie Inc., Astellas Pharma Inc., and Teijin Pharma Ltd.
 Honoraria : Astellas Pharma Inc., MSD K. K., Takeda Pharmaceutical Co., Ltd., and Mitsubishi Tanabe Pharma Co.
 Research funding : Astellas Pharma Inc., Daiichi Sankyo Inc., Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd., MSD K. K., Novo Nordisk Pharma Ltd., Takeda Pharmaceutical Co., Ltd., and Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.

文献

1. 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) : 1916-1920. PubMed PMID : 21798892. Epub 2011/07/30. eng.
2. 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. PubMed PMID : 21928092. Epub 2011/09/20. Eng.
3. 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 (6) : 877-884. PubMed PMID : 22307556. Epub 2012/02/07. eng.
4. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994 ; 87 (11) : 671-678. PubMed PMID : 7820541. Epub 1994/11/01. eng.
5. Yumura W, Kobayashi S, Suka M, Hayashi T, Ito S, Nagafuchi H, et al. Assessment of the Birmingham vasculitis activity score in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis : sub-analysis from a study by the Japanese Study Group for MPO-ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* 2014 ; 24 : 304-309.
6. Ishizu A, Tomaru U, Murai T, Yamamoto T, Atsumi T, Yoshiki T, et al. Prediction of response to treatment by gene expression profiling of peripheral blood in patients with microscopic polyangiitis. *PLoS One* 2013 ; 8 (5) : e63182. PubMed PMID : 23690996. Pubmed Central PMCID : 3656865.
7. 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) : 545-551. PubMed PMID : 22174198. Epub 2011/12/17. eng.
8. 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. PubMed PMID : 24289197.
9. 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 (3) : 310-317. PubMed PMID : 18413444. Epub 2008/04/17. eng.
10. 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. PubMed PMID : 17804455. Epub 2007/09/07. eng.
11. 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. *日腎会誌* 2002 ; 44 (2) : 55-82.
12. 尾崎承一, 槇野博史, 松尾清一(編). ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン : 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 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, 難治性血管炎に関する調査研究班, 進行性腎障害に関する調査研究班, 2011.
13. 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) : 51-58. PubMed PMID : 22760432. Pubmed Central PMCID : 3572371.