

MPO-ANCA 関連血管炎の臨床病型の推移と再燃の時期について

杏林大学第一内科 中林公正、有村義宏、福岡利仁、吉原 堅、軽部美穂、
山田 明

目的：MPO-ANCA 関連血管炎の臨床病型を、病歴上初発の臨床病状の出現時より 2 年以上の経過を観察し得た症例の、臨床病型の推移と再燃の時期について解析した。

対象症例と方法：対象は、杏林大学リウマチ・膠原病科で、診療を施行した症例である。臨床病型は、全身血管炎型、肺腎型、腎限局型、その他型（肺限局型、筋・関節型、末梢神経炎型など）である。再燃は、完全寛解や不完全寛解の状態より逸脱し、尿・肺・GI・末梢神経・皮膚などの所見が出現悪化し、かつ CRP の上昇を認める状態とした。

成績：対象症例は 30 例。当院での治療開始時の年齢は平均 69 歳（45～91 歳）、男：女=9：21 であった。初発の臨床病型は、肺限局型 12 例、肺腎型 8 例、腎限局型 5 例、末梢神経・筋関節型 4 例、全身型 1 例であった。病型の推移は、肺限局型の 5 例は同一病型であったが、7 例は肺腎型へ移行した。肺腎型の 7 例は同一病型であったが、1 例は全身型に移行した。腎限局型の 4 例は同一病型であったが、1 例は肺腎型に移行した。末梢神経・筋関節型は、4 例は全例が同一病型であった。病型の移行時期は、初発症状出現後の平均 5.1 年（1～11 年）後であった。治療開始後の再燃の時期は、不完全治療後では 12 ヶ月以内に生じ、十分に治療した症例では 2 年目以降（平均 3.4 年）に生じていた。

結語：2 年以上の経過観察による臨床病型の推移では、肺腎型、腎限局型、末梢神経・筋関節型は同一病型を呈し続ける症例が多く認められたが、肺限局型は肺腎型へ移行する症例が多く存在した。再燃は、不完全治療例では 12 ヶ月以内に生じるが、完全治療症例でも 2 年目以降に生じる症例が多いので注意を要することが解明された。

種々の血管炎症候群において、従来より治療の主体はステロイドであったが、それに抵抗性の難治例の存在や、ステロイドの副作用がある症例があり、臨床的に問題となっている。これらの症例に対し、近年抗 TNF α 抗体製剤である infliximab が有効であることが報告されている。今回、同意の得られた高安動脈炎の 1 例と側頭動脈炎の 1 例の計 2 例に pilot study として試みたのでその経過を報告する。症例 1 は 18 歳の女性。14 歳で発症し高安動脈炎と診断されステロイド療法を受けていたが効果不十分で、16 歳よりシクロスポリンを併用されていた。それも効果不十分でステロイドの減量が困難なため、平成 17 年 3 月（18 歳）より infliximab を併用した。一旦 CRP は陰性化したが一過性で、8 週毎の投与になると CRP の上昇がみられ、現在 infliximab を増量し経過観察中。症例 2 は 80 歳の女性。左側頭部の頭痛と多関節痛を主訴に平成 17 年 4 月に近医受診し、側頭動脈炎の疑いで 5 月当科初診。CRP=9.4 mg/dl と高値、生検で診断し、ステロイドは使用せず 6 月より MTX と infliximab を開始した。1 週間後には頭痛と関節痛は消失し、CRP も 1.2 に低下し退院。以後外来で infliximab を 8 週毎に使用しているが、CRP は 11 月で 0.42 と低く、頭痛、関節痛もない。将来このような治療が新たな治療戦略となりうるか議論したい。

血管炎症候群に合併する肥厚性硬膜炎について

○小林茂人¹⁾、田村直人²⁾、吉留嘉人²⁾、梁 広石²⁾、池田 真²⁾、深沢 徹²⁾、高崎芳成²⁾、橋本博史¹⁾

順天堂大学医学部附属越谷病院¹⁾、順天堂大学医学部膠原病内科²⁾

肥厚性硬膜炎(hypertrophic pathymeningitis:HPM)は硬膜の肥厚性炎症を特徴とし、強烈な頭痛や視力障害・脳神経麻痺などさまざまな症候をきたす比較的稀な「症候群」である。特発性(原因不明)、外傷後、結核などの感染症、脳浮腫などさまざまな基礎疾患に合併することが知られている。診断は、臨床症状およびガドリニウム造影 MRI が決めてなる。最近、顕微鏡的多発血管炎やウェグナー肉芽腫症に合併する HPM が散見さる。私どもの施設での症例を提示して、本症候群の理解を深めることを目的とする。症例 1 は 51 歳、男性、Wegener 肉芽腫症の症例。上気道、腎病変にて発症、ステロイド剤・免疫抑制剤、血漿交換療法で寛解し、退院となった。その後、頭痛が出現し、再度入院。頭部 MRI 検査にて肥厚性硬膜炎を認め、同時に胸部 CT にて両側肺の肉芽腫が出現した。自験 5 例(WG 3 症例、MPA 1 症例、GCA 1 症例)について文献的考察を加えて報告する。

シクロホスファミドがマウス皮膚由来血管内皮細胞株 F-2 におよぼす効果

大谷稔男、中村智之、古川福実 (和歌山県立医科大学皮膚科)

戸田憲一 (田附興風会医学研究所北野病院)

シクロホスファミドは難治性血管炎などの治療に用いられる薬剤の1つであるが、血管内皮細胞に対する作用機序の詳細は明らかでない。われわれは、シクロホスファミドの代謝産物である 4-ヒドロキシシクロホスファミド (4-HC) がマウス皮膚由来血管内皮細胞株 F-2 におよぼす効果を検討した。

10 μ M の 4-HC 添加により、細胞生存率は有意に減少したが、同濃度の 4-HC は、角化細胞株 PAM212 や線維芽細胞株 NIH-3T3 には、効果を認めなかった。また、4-HC により、DNA の断片化が亢進することから、アポトーシスの関与が示唆された。

血管炎では、局所における炎症性サイトカインの産生が亢進していると考えられるが、TNF- α で前処置した F-2 は、4-HC による DNA 断片化が増強した。また、TNF- α と 4-HC は、相加的にカスパーゼ 3 の活性を亢進し、あらかじめ、カスパーゼ 3 阻害薬を添加すると、TNF- α や 4-HC による DNA 断片化は抑制された。

さらに、TNF- α により、カスパーゼ 8 の活性の亢進を、4-HC により、カスパーゼ 9 の活性の亢進とアポトーシス誘導蛋白である Bax の亢進を、それぞれ認めた。血管の炎症を抑制するという点では、皮膚の血管内皮細胞は、TNF- α 共存下、シクロホスファミドによるアポトーシスを誘導されやすく、好都合であるとも考えられた。

MPO-ANCA 関連血管炎患者における動脈硬化の検討
—PWV を用いたパイロット研究—

難治性血管炎に関する調査研究班 中・小型血管炎臨床分科会
分担研究者

榎野 博史 岡山大学大学院医歯学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学 教授
研究協力者
杉山 斉 岡山大学付属病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科 講師
佐田 憲映 岡山大学大学院医歯学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学 研究生

MPO-ANCA 関連血管炎 (MPA) における寛解導入療法の進歩により、MPA 患者の急性期の予後は改善しつつある。本邦における同患者の平均年齢は高く、維持療法期において今後、動脈硬化などに伴う心血管系の合併症が問題になることが予測される。今回我々は寛解導入療法開始後 1 年以上経過した MPA 患者における動脈硬化について PWV を用いてパイロット研究を行ったので報告する。対象は 50 歳以上で 1 年以上の治療歴のある患者とし、MPA10 例、RA18 例、SLE18 例、慢性腎不全 (CRF) 11 例で行った。PWV 値はそれぞれ MPA 2285.1 ± 195.7 , RA 1671.1 ± 74.1 , SLE 1678.1 ± 131.9 , CRF 1598.1 ± 77.6 であり MPA 患者で高値であった。平均年齢は MPA 70.4 ± 2.6 歳 RA 64.4 ± 1.9 歳 SLE 61.2 ± 2.4 歳 CRF 60.6 ± 2.3 歳と MPA で年齢はより高かった。高血圧の罹患率についても MPA で高かったが (MPA 72.8% RA 29.4% SLE 47.1% CRF 70%)、現在の血圧のコントロールについては良好であった (MPA $133.0 \pm 3.7 / 74.8 \pm 2.0$ mmHg, RA $136.4 \pm 3.4 / 78.8 \pm 2.4$ mmHg, SLE $128.8 \pm 4.4 / 74.5 \pm 2.9$ mmHg, CRF $129.4 \pm 5.3 / 76.0 \pm 1.7$ mmHg)。以上より MPO-ANCA 関連血管炎患者では、RA・SLE・慢性腎不全患者に比べて動脈硬化が進行している可能性が示唆された。今回は少数例での検討であり、また年齢の影響が関係している可能性も考えられる。今後、背景を調節した慢性炎症性疾患・慢性腎障害と比較して MPO-ANCA 関連血管炎患者における動脈硬化の評価を行い、関連因子を明らかにしたい。

高安動脈炎における抗内皮細胞抗体 (AECA) の対応抗原の検討
～イオントラップ型 LC/MS/MSⁿ による解析～

玉熊桂子、吉田秀雄、吉田俊治
藤田保健衛生大学医学部リウマチ感染症内科

(はじめに) われわれは、高安動脈炎患者血清に特徴的な抗内皮細胞質抗体 (AECA) の検出同定を行ってきた。ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) を抗原とし、抗 74kDa 抗体が高率に検出されることを報告し、対応抗原の同定の検討を行ってきた。今回、若干の改良を加えたので報告する。

(対象) 高安動脈炎で抗 74kDa 抗体陽性血清。

(方法) 大動脈外膜線維芽細胞 (AoAF) を超遠心法にて膜画分と細胞質画分に分離する。膜画分を 2 次元電気泳動法にて展開分離し Westernblot 法で AECA を検出する。2 次元 Gel 上の目的とするスポットをイオントラップ型 LC/MS/MSⁿ を用いて解析した。

(結果) AoAF 膜画分でも、HUVEC と同様に 2 次元電気泳動法で、74kDa 付近に AECA を確認できた。対応抗原の同定のため、Coomassie 染色した 74kDa 付近の 6 スポットを Trypsin 処理し、イオントラップ型 LC/MS/MSⁿ を用いて現在解析を行っている。

演題名：MPO-ANCA 関連血管炎の標準的治療プロトコールの検証と感染症対策

発表者名：東京医科大学八王子医療センター 腎臓内科

○吉田雅治、中林 巖、明石真和、渡辺妙子、吉川憲子、佐々木まり子、岩堀 徹
東京薬科大学免疫学教室 大野尚仁

発表要旨：最近2年間に当施設で経験した新患及び再発 MPO-ANCA 関連血管炎 10 例を対象として、厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班（尾崎承一：主任研究者）で作製した、MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的治療プロトコールにもとずき、重症度病型別に治療を行い妥当性を検証した。MPO-ANCA 関連血管炎の生命予後に影響を与える感染症（特にカリニ肺炎、サイトメガロウイルス感染、真菌感染）の予防対策措置を徹底して行った。自験 MPO-ANCA 関連血管炎全例が、重篤な感染症を併発せず、寛解した。

結論：厚生労働省難治性血管炎斑の MPO-ANCA 関連血管炎の標準的治療プロトコールは有用であることが確認され、病型の重症度の推定に検査上 CRP 値、ANCA 力価が参考となった。感染症のマーカーとして、 β -グルカン値、抗 β -グルカン抗体、アスペルギルス抗原、抗体、C7-HRP 値が有用で、ST 合剤、イトラコナゾールの内服、ファンギゾンの唸嗽が予防措置治療として有用であった。

MPO-ANCA 関連血管炎の肺病変に関する研究

聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科
山田秀裕、今村愉子、永淵裕子、尾崎承一

背景 ANCA 関連血管炎症候群、特に MPO-ANCA 陽性例においては、びまん性肺毛細管炎は重大な合併症として高頻度に見られるが、しばしば慢性型間質性肺炎として他の臓器障害に数ヶ月から数年先行して認められることが少なくない。この先行型間質性肺炎に関するこれまでの研究は、症例報告や少数例での検討であるため、その正確な疫学、臨床病理像、並びに自然歴は明らかでない。これに関する大規模調査研究は、MPO-ANCA 関連血管炎が比較的高頻度に見られる我が国において第 1 に行われるべきものと考えられる。

目的 MPO-ANCA 関連血管炎症候群における肺病変（間質性肺炎・肺胞出血）の発症様式と臨床経過を多数例で調査し、予後因子並びに予後を改善しうる治療法を探索する。

方法 過去 10 年間に教室で経験した MPO-ANCA 関連血管炎症候群の病歴調査ならびにこれまでの研究報告をもとに、MPO-ANCA 陽性間質性肺炎に関する全国規模のアンケート調査並びに画像・病理組織検討会を企画する。

結果 過去 8 年間に 29 例の MPO-ANCA 陽性顕微鏡的多発血管炎 (MPA) を経験した。このうち間質性肺炎または肺胞出血を認めた症例は 19 例(66%)あり、他の 10 例より生命予後が不良であった。MPA の診断 6 ヶ月以上前から慢性型間質性肺炎を認めた症例が 8 例(42%)あり、2 例(25%)が死亡。3 ヶ月以内に亜急性に間質性肺炎を発症した症例が 5 例(26%)、診断時に間質性肺炎が初めて認められた症例が 2 例あり、この 7 例中 3 例(43%)が死亡。MPA に対する免疫抑制療法後に発症した症例が 4 例あり、全例日和見肺感染症に伴って肺胞出血を併発していた。9 例中 6 例の死因に PCP や CMV などの日和見肺感染症が関与していたが、ST 合剤予防投与例で死亡例は見られなかった。肺胞出血の早期鑑別診断に肺野 MRI の有用性が示唆された。

以上の成績をふまえ、間質性肺炎先行型 MPO-ANCA 関連血管炎症候群の実態を把握するための、調査票を作成した。

考察と今後の計画 MPA には高率に間質性肺炎が先行し、経過中に肺胞出血や腎障害を来してくる例が多い。また、日和見感染症対策の有無が生命予後を左右する。したがって、MPA の生命予後を改善するためには、免疫抑制療法施行時の日和見感染予防対策とともに、肺限局型の時点で予後予測因子を把握し、早期治療法を確立する必要と考えられる。そこで、間質性肺炎先行型 MPO-ANCA 関連血管炎症候群の臨床像を多数例で解析するために、難治性血管炎班、ならびに関連する研究班（びまん性肺疾患に関する調査研究班、特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究班、自己免疫疾患研究班、など）の諸施設にアンケートによる調査票を依頼する。集計作業ならびに解析は JMAAV 肺病変検討委員会を中心に行う。また、特発性間質性肺炎に関する二つの厚労省研究班と共同して、肺生検施行症例を有する専門医を一堂に会し、HRCT 画像の解析と病理組織の解析を同時に行う研究会を 2006 年中に開催する。

難治性血管炎の臨床調査個人票分析経過報告

黒沢美智子、稲葉 裕(順天堂大学医学部衛生学)、小林茂人(順天堂大学膠原病内科)、尾崎承一(聖マリアンナ医科大学内科学)、永井正規(埼玉医科大学公衆衛生学)

「目的」

現在厚労省の主導で進められている臨床調査個人票データベースの利用申請を行い、難治性血管炎5疾患の受給者の疫学的特性、臨床医学的特性(病型・重症度・症状・所見等)を分析する。患者の予後を把握するための累積データの利用について検討する。

「経過」

今年度疫学班との共同研究計画として、臨床調査個人票を分析することとし、難治性血管炎(結節性動脈周囲炎、ウェゲナー肉芽腫症、高安病、悪性関節リウマチ、ピュルガー病)のH13~16年度全国分臨床調査個人票データの利用申請を10月に行い、10月中に電子化データを入手した。データ数はH15年度のもの最も多く、新規・更新で結節性動脈周囲炎2170件、ウェゲナー肉芽腫症351件、高安病2698件、悪性関節リウマチ2609件、ピュルガー病4456件であった。入力率は概ね50%程度であったが、都道府県で入力状況が異なっていた。臨床調査個人票データは各年のデータを個人単位でリンクさせ累積することによって、初めて患者の予後の変化を把握することが可能となる。これまではこの連結作業が懸案だったが、本電子化データには各年の連結データがあった。

「今後の予定」

5疾患の集計結果を示し、必要かつ詳細な分析を行う。電子化データの問題点を示し、今後どのようにそれらの問題を解決していくか検討する。これまで明らかにされなかった患者の予後(症状変化、治癒、軽快、悪化、死亡等)の変化を把握するために入力状況良好な県のデータを用いて予後を把握することが可能かどうか検討する。また今後どのような利活用、データ集積が可能で望ましいか、検討していく。

〔VII〕

前向きコホート調査研究 プロトコール

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

Japanese study group for MPO-ANCA-associated vasculitis (JMAAV)

後援

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（主任研究者：尾崎承一）

中小型血管炎の臨床研究分科会（分担研究者：中林公正）

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）

急速進行性腎炎分科会（分担研究者：小山哲夫）

目次

1. 研究計画書	1
2. 同意説明文書	
患者様に対する同意説明文書	1 7
同意書	2 1
3. 患者コード番号表	2 3
4. F A X登録票	2 5
5. 症例記録票	3 5
6. 評価表	
BVAS	7 3
VDI	7 4
SF-36 v2	7 8
7. 診断基準ならびに重症度分類	
結節性多発動脈炎（結節性動脈周囲炎）	8 5
顕微鏡的多発血管炎	9 0
急速進行性腎炎症候群の診療指針	9 3

研 究 計 画 書

試験の背景

MPO-ANCA関連血管炎は、主に顕微鏡的多発血管炎、特発性急速進行性腎炎などでMPO-ANCAが陽性となる疾患であり、腎・肺を主体に全身性多臓器障害をきたす危険性のある疾患である。しかし、その最適な治療法は確立されていない。欧米では、全身性血管炎に対しシクロホスファミドとステロイド大量投与の併用療法が標準的治療法として用いられており、寛解導入率90%以上の効果を発揮することが前向き臨床試験で確認されている。しかし、欧米のANCA関連血管炎の多くはPR3-ANCA陽性例であり、MPO-ANCA陽性例は少ない。我が国にはMPO-ANCA陽性の患者様が多いため、欧米の成績をそのまま我が国の患者様に当てはめることは困難です。

このため、我が国ではこれまで専門施設毎に異なった治療方針が用いられており、MPO-ANCA関連血管炎に対する最適な治療法が確立されてはいなかった。このような現状を改善するため、厚労省難治性血管炎、進行性腎障害、免疫疾患合併症に関する3つの研究班において、過去の研究結果や欧米での臨床試験、ならびに各専門医の経験を総合して、専門医による討論が繰り返された。その結果、多くの専門医の合意に基づいた現時点で最も有用と考えられる治療法、すなわち“重症度別治療プロトコール”が作成された。

この治療法の有効性や安全性に関する根拠を確立するためには、前向き臨床試験による検証が必要である。

研究目的：

1. MPO-ANCA関連血管炎に対する重症度別治療プロトコールの有効性と安全性を前向きに調査する。
2. 疾患特異的・病勢依存的に発現する遺伝子をジーンチップ解析により明らかにする。
3. わが国に多いMPO-ANCA関連血管炎の治療効果判定方法を模索するため、欧米の標準であるBVAS2とVDI、SF36を実際に前向きコホートで使用し、その成績をもとにMPO-ANCA関連血管炎に適した評価法を開発する。
4. 幅のある治療プロトコールの中から各専門医がどのような選択をするかを比較検討するとともに、一定のプロトコールに基づいた多施設共同作業により、施設間の考え方の相違を解消しコンセンサスの形成を目指す。
5. 腎生検組織所見から予後因子を解析する。
6. 治療に伴う合併症とその対策を検討する。
7. 本試験の成績をもとに、将来新しい治療法を検証するRCTの対照となるような標準治療法改訂を目指す。

4. 対象患者

(1) 選択基準

MPO-ANCA陽性であり、かつ以下の診断基準のいずれかを満たす患者を対象とする。

厚労省難治性血管炎研究班による顕微鏡的多発血管炎の診断基準（別紙参照）

厚労省難治性血管炎研究班による結節性多発動脈炎の診断基準（別紙参照）

（2）除外基準

- (a) 診断時年齢80歳以上
- (b) 活動性の感染症を有する患者
- (c) 治療前白血球数 $<4000/\text{mm}^3$ 未満
- (d) 血小板数 $<120,000/\text{mm}^3$ 未満
- (e) 末期腎不全で透析療法中の患者
- (f) 高度の呼吸不全の患者 ($\text{PaO}_2 < 60\text{Torr}$)
- (g) 肝硬変症を有する患者
- (h) 5年以内に悪性腫瘍の診断を受けている患者
- (i) 妊娠中の患者
- (j) 過去にシクロフォスファミドの投与をうけその総量が10gを越える患者

5. 被験者に説明し同意を得る方法

倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を患者に渡し、担当医より文書および口頭による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得る。

患者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに患者に情報提供し、試験等に参加するか否かについて患者の意思を予め確認するとともに、事前に臨床試験審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、患者の再同意を得る。

6. 試験の方法

（1）患者登録への手順

インフォームドコンセントに従い、登録基準シートを確認する。すべての登録基準を満たし、いずれの除外基準を満たさないことが確認された後、登録する。登録時に通達された本研究における被験者識別コードは症例登録書に記入するとともに、各施設において患者IDと対応させて明記した被験者識別コードリストを作成・保管し、プライバシーを保護するために厳重管理すること。

重症度別治療プロトコル（表1）

表1 初期治療法の選択					
① メチルプレドニゾロン（M-PSL）パルス（0.5～1.0g/日）療法×3日間					
② プレドニゾロン（PSL）0.6～1.0mg/kg/日経口					
③ シクロホスファミド大量、静注療法（IVCY）0.5～0.75g/m ² またはシクロホスファミド（CY）0.5～2.0mg/Kg/日（50～100mg/日）					
病型		治療法	①	②	③
血管炎	重症例（注1）		●	●	●（注3）
	最重症例		本文参照		
	軽症例		本文参照		
R	RPGN I, II 非高齢かつ非透明		●	●（注2）	△（注3）
P	RPGN I, II 高齢または透明(注4)		△	●（注2）	
G	RPGN III, IV 非高齢かつ非透明		●	●（注2）	●（注3）
N	RPGN III, IV 高齢または透明(注4)		●	●（注2）	△（注3）

● 施行すべき治療法
△ 症例により選択する治療法
注1. 重症例の大半がRPGNを合併する。RPGNを合併した場合には、RPGNの治療法を参考に投与量・投与方法の調節を行うことが必要である。
注2. ステロイドの経口投与量として0.9mg/kg以上の初期投与を行った群でそれ以下の投与で開始した群に比較して予後不良であったという成績が進行性腎障害班アンケート調査で示されており、腎機能障害の程度など個々の症例でリスクを評価して初期投与量を設定することが必要である。
注3. 腎機能障害（血清Cr≥1.8mg/dl）時、60歳以上の患者ではIVCY, CYの投与量を75%～50%に減量する。
注4. 高齢者とは70歳以上をいう。透析とは維持透析療法中もしくは透析からの離脱が困難と予測される患者を指す。

A. 顕微鏡的多発血管炎（MPO・ANCA関連血管炎）の寛解導入療法（初期治療）

3～6ヵ月を要して治療する。

1) 重症例

全身性血管炎型（3臓器以上の障害）

肺腎型（限局性肺出血又は広範囲間質性肺炎と腎炎の合併）

メチルプレドニゾン（M-PSL）パルス（0.5～1.0g/日）療法×3日間
あるいはプレドニゾン（PSL）0.6～1.0mg/kg/日（40～60mg/日）経口を投与する。又、4週間以内にシクロホスファミド大量、静注療法（IVCY）0.5～0.75g/m²又はシクロホスファミド（CY）0.5～2.0mg/kg/日（50～100mg/日）の経口投与を開始し、併用療法を行う。尚、腎機能障害（血清Cr \geq 1.8ml/dl）時や60歳以上の患者では、IVCY、CYの投与量を75%～50%に減量する。パルス後のPSL投与量はPSLの経口投与量に準ずる。PSL40～60mg/日の初期投与量を1ヵ月以上続け、以後病状に応じて漸減する。投与開始後2ヶ月以内にPSL20mg/日以下への減量を目標とする。IVCYの投与間隔は、1×/3～4週間とする。IVCYの総投与回数は3～6回とする。症例により12回迄可とする。尚、IVCY投与2週間後のWBC数が3500/ μ l以上を保つように、投与量は調節する。経口CY投与は3～6ヵ月間とする。CYを服用できない症例ではアザチオプリン（AZP）を1.0～2.5mg/kg/日（50～150mg/日）投与する。投与期間は6ヵ月以上とする。消化管出血には内視鏡的及び外科的処置を施行する。
上記治療期間は感染症リスクが高いため、ST合剤2g/日を週2日又は1g/日を連日予防的に投与する。腎機能障害度により投与量および間隔を調整して安全性に配慮した投与が望ましい。

また上記2病型では大半がRPGNを合併するので、治療法の選択にはRPGN型の治療法を参考に投与量・投与法の調節を行う。

2) 最重症例

び慢性肺出血型

腸管穿孔型、膀胱炎型

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

重症例と同様に、IVCY/CYとPSL治療を施行する。それと共に血漿交換を行う。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2T/日を週2日又は1T/日を連日予防的に投与する。

3) 軽症例

腎限局型（RPGN型は除外）

肺線維症型（肺出血型は除外）

その他型（筋・関節型、軽症全身型、末梢神経炎型など）

PSL0.3~0.6mg/kg/日（15~30mg/日）経口投与する。
免疫抑制薬のCY又はアザチオプリン（AZP）は0.5~1.5mg/kg/日（25~100mg/日）を適宜併用する。

B. RPGN型（MPO-ANCA関連血管炎）の寛解導入療法（初期治療）

臨床学的重症度分類

進行性腎障害調査研究班急速進行性腎炎分科会からのアンケートより、診断時の血清クレアチニン値、CRP、肺病変の有無、年齢が独立した予後因子であることが示されている。その事実に基づき以下の「臨床学的重症度分類」を治療指針のための指標に用いる。

表2 臨床所見スコア

臨床所見スコア	血検クレアチニン (mg/dl)	年齢 (歳)	肺病変	血清CRP (mg/dl)
0	<3.0	<60	無	<2.6
1	3.0 ≤ [] <6.0	60-69		2.6-10.0
2	≥6.0	≥70	有	>10.0
3	透析療法			

表3 臨床学的重症分類

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

なお以下の高齢者とは70歳以上とするが、実際の暦年齢ではなく、実年齢を重視する

1) 臨床学的重症度 I ~ II、かつ非高齢者かつ非透析患者

重症型の初期治療に準じる。なお症例によりCY投与を行わずPSL単独での治療を行うこともある。（ステロイドの後療法として0.9mg/kg以上の初期投与を行った群でそれ以下の投与で開始した群に比較して予後不良であったという成績が進行性腎障害班アンケート調査で示されており、腎機能障害の程度など個々の症例でリスクを評価して初期投与量を設定することが必要である。）

2) 臨床学的重症度Ⅰ～Ⅱ、かつ高齢者または透析患者

PSL 0.6~0.8 mg/kg/日を投与する。

3) 臨床学的重症度Ⅲ～Ⅳ、かつ非高齢者かつ非透析患者

重症型の初期治療に準じる。CYの投与量は腎機能障害の程度にあわせて減量する。

(ステロイドの後療法として0.9mg/kg以上の初期投与を行った群でそれ以下の投与で開始した群に比較して予後不良であったという成績が進行性腎障害班アンケート調査で示されており、腎機能障害の程度など個々の症例でリスクを評価して初期投与量を設定することが必要である。)

4) 臨床学的重症度Ⅲ～Ⅳ、かつ高齢者または透析患者

ステロイドパルス療法：M-PSLパルス 500~1000mg/日×3日間連続に引き続き PSL 0.6~0.8 mg/kg/日の投与を行う。疾患活動性が高度でCYを併用する場合は年齢、腎機能などリスクを評価して少量(25mg/日)から開始する。

■ 追加治療(初期治療でコントロール不能の場合)

ステロイドパルス療法をさらに数クール繰り返す。あるいは、後療法にシクロフォスファミド(CY)経口25~100mg/日あるいはCY 静注療法(IVCY) M-PSLパルス後4週間以内に0.25~0.75 g/m²を併用する。ステロイド抵抗性の病態と判断された場合は安全性に充分配慮の上可及的早期に免疫抑制剤の投与が望ましい。

■ なお、治療期間中はすべての治療法において、感染症リスクが高いため、ST合剤2g/日を週2日又は1g/日を連日予防的に投与する。腎機能障害度により投与量および間隔を調整して安全性に配慮した投与が望ましい。

抗血小板薬・抗凝固薬

全身状態等を勘案し、出血症状などに注意しながら投与を行う。ヘパリン(5000~10000単位/日)やジピリダモール(300mg/日)などを使用する。

C. 維持療法

寛解導入後は、PSL10~5mg/日で再燃に注意して経過観察する。尚、血管の内腔狭窄及び血栓形成に関し、抗凝固療法(ワーファリン等)、血管拡張剤(プロスタグランジン製剤)、抗血小板剤(ジピリダモールなど)を投与する。

経口CY投与は投与開始後6ヵ月以内に中止するのが好ましいが、AZPに変更して投与継続するのも可である。

D. 用語の定義

1) 寛解の定義

完全寛解と不完全寛解に分ける。

完全寛解とは、血管炎による新しい臨床症状の出現を認めず、かつBirmingham

Vasculitis Activity Score(BVAS)が0～1点の状態を言う。尚、腎炎に関しては、腎炎所見・腎機能の悪化を認めず、かつ赤血球円柱が消失している状態を言う。CRPは正常範囲内。BVASが0～1点とは、4週間以内に血管炎による臨床症状が新しく出現したり、又は悪化したりする所見がないことを意味する。

不完全寛解とは、疾患の活動性や悪化を示唆する臨床症状や検査成績を認めない状態を言う。

2) 再発の定義

疾患の再燃を示唆する臨床症状又は検査成績が出現し、ステロイド剤や免疫抑制剤の増量を必要とする状態を言う。重症再燃と軽症再燃があり、重症型では大量のステロイド剤やシクロホスファミド投与を要する。軽症型では中等度以下の増量で治療が可能である。

3) 臓器障害の定義

各臓器の臓器障害については、以下の事項を満たす場合にその臓器障害が存在すると診断する。

(a) 限局性肺出血とは、両側肺野の30%以下の肺出血陰影の症例を言う。広範囲間質性肺炎とは、両側肺野に30%以上の間質性肺炎像を認めるが、PaO₂ 60 Torr以下の呼吸不全を伴わない症例を言う。

(b) 急速進行性腎炎 (RPGN) とは、臨床的に数週間から数ヶ月の間に腎不全に至る症例で血清Crの上昇、Ccrの低下を急速に示し、血尿/蛋白尿、円柱尿を認め、病理組織学的検査は必須ではないが、一般に腎生検にて50%以上の広がりを持つ壊死性半月体形成性腎炎の存在を意味する。MPO-ANCA症例は高齢者に多いことを考えると、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、容易に急激な血清Crの上昇やCcrの低下を招くことがあるので、鑑別に注意を要する。血清Cr値の1ヵ月以内の2倍以上の増加も参考にして対処する。

(c) 心筋障害：新しい心筋梗塞、心膜炎、心筋炎などの存在を裏付ける所見。

(d) 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を認める。

(e) 消化器：下血又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。

(f) 皮膚病変：多発性の紫斑または皮膚潰瘍の存在。

(g) ENT：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)～(g)の項目を認める時には、その臓器障害を認めることとする。

7. 評価項目

疾患活動性の評価は、欧州で用いられているBVAS-2 (別紙参照) を用いる。

疾患転帰としての障害度分類は、欧州で用いられているVDI (別紙参照) を用い、難治性血管炎調査研究班、進行性腎障害調査研究班の病型分類、重症度分類も併用する (別紙参照)。