

## 略語一覧

<b>AAV</b>	ANCA-associated vasculitis	ANCA関連血管炎
<b>ACR</b>	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
<b>AE</b>	adverse events	有害事象
<b>AGA</b>	allergic granulomatous angiitis	アレルギー性肉芽腫性血管炎
<b>ANCA</b>	anti-neutrophil cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質抗体
<b>ATG</b>	anti-thymocyte globulin	抗胸腺細胞グロブリン
<b>AZA</b>	azathioprine	アザチオプリン
<b>BHPR</b>	British Health Professionals in Rheumatology	英国リウマチ医療従事者協会
<b>BSR</b>	British Society of Rheumatology	英国リウマチ協会
<b>BVAS</b>	Birmingham vasculitis activity score	バーミンガム血管炎活動性スコア
<b>c-ANCA</b>	cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody	細胞質型抗好中球細胞質抗体
<b>CHCC</b>	Chapel Hill Consensus Conference	チャペルヒルコンセンサス会議
<b>CCr</b>	creatinine clearance	クレアチンクリアランス
<b>Cr</b>	creatinine	クレアチニン
<b>CRP</b>	C-reactive protein	C反応性タンパク質
<b>CsA</b>	cyclosporin A	シクロスポリンA
<b>CSS</b>	Churg-Strauss syndrome	Churg-Strauss症候群
<b>CY</b>	cyclophosphamide	シクロホスファミド
<b>CYCAZAREM</b>	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
<b>15-DSG</b>	15-deoxyspergualin	15-デオキシスパーガリン
<b>ENT</b>	ear, nose and throat (region)	耳鼻咽喉領域
<b>ESR</b>	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
<b>EULAR</b>	European League Against Rheumatism	欧州リウマチ学会議
<b>EUVAS</b>	European Vasculitis Study Group	欧州血管炎研究グループ
<b>GC</b>	glucocorticoid	糖質コルチコイド
<b>GFR</b>	glomerular filtration rate	糸球体濾過率
<b>HACA</b>	human anti-chimeric antibody	ヒト抗キメラ抗体
<b>HRCT</b>	high-resolution computed tomography	高分解能CT
<b>IIF</b>	indirect immunofluorescence	間接蛍光抗体法
<b>IMPROVE</b>	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
<b>IVCY</b>	intravenous cyclophosphamide	シクロホスファミド間歇静注療法
<b>IVIG</b>	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
<b>JMAAV</b>	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

<b>KIR</b>	killer inhibitory receptor	キラー細胞抑制受容体
<b>LEF</b>	leflunomide	レフルノミド
<b>LILR</b>	leukocyte immunoglobulin-like receptor	白血球免疫グロブリン様受容体
<b>MMF</b>	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
<b>MPA</b>	microscopic polyangiitis	顕微鏡的多発血管炎
<b>MPO</b>	myeloperoxidase	ミエロペルオキシダーゼ
<b>MRA</b>	malignant rheumatoid arthritis	悪性関節リウマチ
<b>MTX</b>	methotrexate	メトトレキサート
<b>NORAM</b>	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
<b>MZR</b>	mizoribine	ミゾリビン
<b>PN</b>	periarteritis nodosa	結節性動脈周囲炎
<b>PAN</b>	polyarteritis nodosa	結節性多発動脈炎
<b>p-ANCA</b>	perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody	核周囲型抗好中球細胞質抗体
<b>PCP</b>	pneumocystis pneumonia	ニューモシスチス肺炎
<b>PR3</b>	proteinase 3	プロテイナーゼ3
<b>PSL</b>	prednisolone	プレドニゾン
<b>PTU</b>	propylthiouracil	プロピルチオウラシル
<b>RAVE</b>	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
<b>RCT</b>	randomized controlled trial	ランダム化比較対照試験
<b>RiCRAV</b>	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
<b>RITUXVAS</b>	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
<b>RLV</b>	renal-limited vasculitis	腎限局型血管炎
<b>RPGN</b>	rapidly progressive glomerulonephritis	急速進行性糸状体腎炎
<b>SLE</b>	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
<b>ST合剤</b>	trimethoprim/sulfamethoxazole	トリメトプリム/スルファメトキサゾール
<b>VDI</b>	vasculitis damage index	血管炎障害指標
<b>WEGENT</b>	Wegener's Granulomatosis-Entretien trial	Wegener肉芽腫症における寛解維持試験
<b>WG</b>	Wegener's granulomatosis	Wegener肉芽腫症
<b>WGET</b>	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内科学講座・第二内科

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

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

財団法人田附興風会医学研究所北野病院、  
京都大学医学部附属病院探索医療センター

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

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

北村博司

国立病院機構千葉東病院臨床研究センター腎病理研究部

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

神戸大学大学院医学研究科内科系講座臨床検査・免疫学分野

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

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

柴垣有吾

聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

鈴木和男

千葉大学大学院医学研究院免疫発生学・炎症制御学

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

土屋尚之

筑波大学大学院人間総合科学研究科生命システム医学専攻分子遺伝疫学

富永直人

聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

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

中澤 隆

倉敷中央病院内分泌代謝・リウマチ内科

長尾朋和

千葉大学大学院医学研究院免疫発生学炎症制御学

長田道夫

筑波大学大学院人間総合科学研究科  
生命システム医学専攻腎・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4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講座

平橋淳一

東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科

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

京都大学医学部附属病院免疫・膠原病内科

藤元昭一

宮崎大学医学部附属病院血液浄化療法部

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

財団法人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

広島市立広島市民病院人工腎臓センター

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

愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科

湯澤由紀夫

藤田保健衛生大学医学部腎内科学

湯村和子

自治医科大学腎臓内科

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

金沢大学大学院医学系研究科循環医学専攻血液情報統御学

(50音順)

# 第1章 総論

## Chapter 1

### 1.1 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、ときに小動脈も障害の対象となる。この群は免疫複合体の関与するものと関与しないもの (pauci-immune) とに大別される。後者の中には、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 (ANCA-associated vasculitis; AAV) と総称される疾患群がある。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 AAV には、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis; MPA)、Wegener 肉芽腫症 (Wegener's granulomatosis; WG)、アレルギー性肉芽腫性血管炎 (allergic granulomatous angiitis; AGA) [Churg-Strauss 症候群 (Churg-Strauss syndrome; CSS) とも呼ばれる] の 3 疾患がある<sup>1)</sup>。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おのおの PR3-ANCA、MPO-ANCA と呼ばれる。PR3-ANCA は WG の、MPO-ANCA は MPA と AGA/CSS の疾患標識抗体であるが、

表 1.1 ANCA 関連血管炎 (AAV)

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
	Wegener 肉芽腫症 (WG)	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) の壊死性血管炎。通常、壊死性糸球体腎炎を伴う
	Churg-Strauss 症候群 (AGA/CSS)	好酸球浸潤を伴う気道の肉芽腫性炎症。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
臓器限局型	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

(文献 1 より引用)

AAV内での移行もみられる。MPAは肺や腎に好発する、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をきたすことはない。WGは壊死性血管炎に加えて肉芽腫を認めるが、AGA/CSSと異なり気管支喘息が先行することはない。AGA/CSS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。一方、臓器限局型AAVには、腎に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(表1.1)。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。

本診療ガイドラインの疾患対象はMPA+RLVを主とするが、WG、AGA/CSSも一部に含む。MPA、WG、AGA/CSS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。

## 1.2 欧米ガイドラインの紹介

本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。そのおもな論文は以下の二つである。

一つは、BSR and BHPR guidelines<sup>2)</sup>である。この論文は、これまでの欧州血管炎研究グループ(European Vasculitis Study Group; EUVAS)の治療に関するランダム化比較対照試験(randomized controlled trial; RCT)や非ランダム化試験も含め、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、英国リウマチ協会(British Society of Rheumatology; BSR)、英国リウマチ医療従事者協会(British Health Professionals in Rheumatology; BHPR)のメンバーが2007年にAAV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。ここでは適正な診断について、鑑別診断について述べたのち、AAV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。白血球数によるシクロホスファミド(cyclophosphamide; CY)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 recommendations<sup>3)</sup>である。この論文は、欧州リウマチ学会議(European League Against Rheumatism; EULAR)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PubMed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がまとめられている。腎機能に応じたCY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、再燃時に検討すべき新現代替療法などについても言及している。AAVについて、上下気道限局型、(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、広範全身型、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早い時点での専門医への紹介を勧めている。

## 1.3 疫学

AAV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に関する調査研究班の研

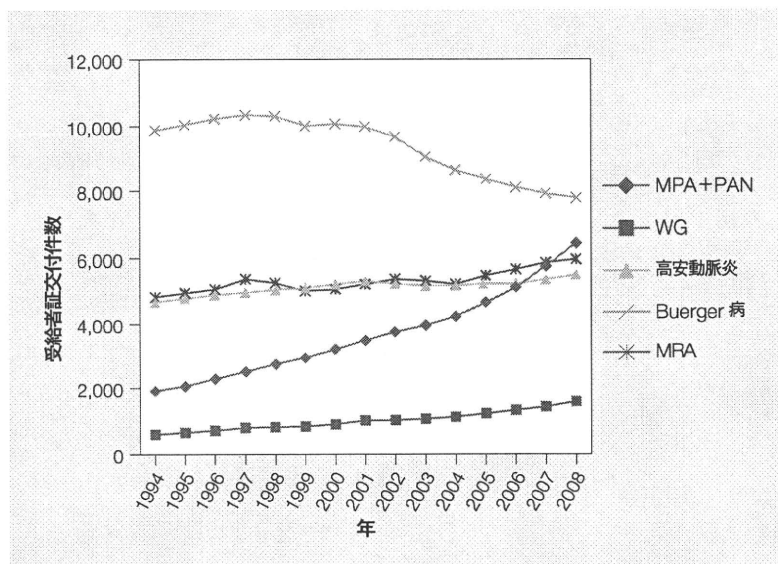
究対象疾患になっている。なかでも、MPAとWGの2疾患は治療研究対象疾患として治療費の一部が公費で負担さ

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。1994年～2008年までの15年間の交付件数の推移を図1.1に示す<sup>4)</sup>。

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(periarteritis nodosa; PN)」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)。したがって、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1.1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3.5倍、WG患者数は2.7倍

の増加を示した。これらのAAV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(malignant rheumatoid arthritis; MRA)]ないし減少(Buerger病)を示しているのと対照的である。AGA/CSSの近年の疫学調査はされていないが、WGよりは少ないと推定されており、わが国のAAVの中では、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、最も多いAAVといえる。一方、欧米では逆に、WG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AAV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。

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1994年～2008年の推移を、受給者証交付件数で示した。わが国で多い血管炎はBuerger病、高安動脈炎、MRAである。最も多いBuerger病の患者数は、この15年間で9,977人から7,789人に減少した。高安動脈炎は4,697人から5,489人と微増している。一方、MPA+PANとWGは年々増加の一途をたどり、MPA+PANはこの15年間で1,851人から6,459人と3.5倍の増加を示し、WG患者数は563人から1,511人と2.7倍の増加を示した。

(文献4よりデータを入手して作成)

## 1.4 JMAAV試験の背景

AAVの中で最も予後不良の病型はPR3-ANCA陽性の全身型WGで、欧米での成績では無治療では2年後に90%が死亡する。しかし、大量ステロイド薬+CYの併用療法で予後は大きく改善した<sup>1)</sup>。これを基盤として、AAVの標準的治療に関するRCTがいくつか報告されている。

ANCA関連血管炎の寛解維持療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(cyclophosphamide

versus azathioprine as remission maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis; CYCAZAREM)は、標準療法による寛解導入後の寛解維持療法におけるCYとアザチオプリン(azathioprine; AZA)の効果を比較したRCTである。その結果、全体における寛解導入率93%、維持療法中の再燃率は17%で2群間に有意差はなかった<sup>5)</sup>。非腎症血管炎におけるメトトレキサート治療(non-renal

vasculitis alternative treatment with methotrexate; NORAM)は非盲検前向きRCTであり、寛解導入におけるCYの代替薬物としてのメトトレキサート(methotrexate: MTX)の有用性が検討された。対象は新規に診断された早期・非腎症の全身型AAVであった。その結果、6カ月後の寛解導入率はMTX群(90%)とCY群(94%)で有意差がなかったが、18カ月後までの再燃率はMTX群(70%)がCY群(47%)に比し有意に高かった<sup>6)</sup>。

紹介した欧米の二つのRCTでは合計250例のAAV患者を対象としているが、その内訳はWGが184例、MPAが66例と、WGがMPAの3倍を占める。そのため、MPAの多いわが国のAAV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年度から厚生労働省の研究班で提起された。

当時、わが国では厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班のプロトコルに準じた治療が行われてきた。全身型、臓器限局型、最重症型で治療プロトコルが異なり、全身型のAAVでは、大量ステロイド薬+CY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わるものであった。急速進行性糸状体腎炎(rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN)症例には進行性腎障害に関する調査研究班のプロトコルが公表されていた。これらのプロトコルの有用性を前向きに検証して、エビデンスに基づくわが国におけるAAVの治療法を確立するために、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が2004年7月に開始された。

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、厚生労働科学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:榎野博史)、および厚生労働省難治性疾患克服研究事業・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。研究課題名

は「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)」であり、略称はJMAAVとされた。

この臨床試験では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。患者登録期間は2004年7月1日～2006年9月30日、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。それ以降は、新たな横断的研究班(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班)が組織され、データ解析を行った。その結果、除外症例を除く48症例が解析対象となり、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。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。さらに同研究班ではJMAAVデータについて六つのサブ解析を行い、それらの一部は本診療ガイドラインに盛り込まれている。

一方、研究班では、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、新規治療法としてリツキシマブ(rituximab)が検討された。「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(rituximab treatment of cyclophosphamide-resistant patients with ANCA-associated vasculitis: RiCRAV試験)」では、7例の患者が登録され、その有用性や安全性が検討された。血管炎病変に対して7例中半数以上の症例でrituximabの短期的有効性がみられたが、1例が4年後に血管炎の再燃・増悪により死亡に至っている。現在までに有害事象(adverse events: AE)として日和見感染による死亡1例、網膜血管の血栓症によると考えられる視力障害1例を認めている。またHBs(hepatitis B surface)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。さらに悪性腫瘍の合併2例(肝癌、前立腺癌)を認めた。本診療ガイドラインには、その解析データも記載されている。

# 1.5 ガイドライン作成の基本方針

AAV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りウマチ専門医、腎臓専門医、呼吸器専門医など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、本診療ガイドラインにてAAV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。

本診療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、WGおよびCSSについては要点の記載にとどめた。

本診療ガイドラインではわが国の研究成果(JMAAV)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AAVの診療に関する標準的なガイドラインの作成に努めた。患者数が限られていること、およびRCT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1.2の分類に従った。

構成は総論(1章)に続き、疾患概念(2章)、診断と分類基準(3章)、治療法(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、ついでわが国の現状についてJMAAVの解析結果を中心に紹介した。特に、治療法(4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たな治療法に分けて、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

表1.2 治療法のエビデンスレベルと推奨度

エビデンスレベル	
レベル	基づいているエビデンス
1A	複数のRCTのメタアナリシス
1B	少なくとも一つのRCT
2A	少なくとも一つのランダム化されていない比較研究
2B	少なくとも一つの準実験的研究
3	比較研究、相関研究、症例対照研究などの非実験的記述的研究
4	専門家委員会の報告や意見、あるいは権威者の臨床経験
推奨度	
強さ	根拠となるエビデンスレベル
A	レベル1A/1Bのエビデンス
B	レベル2A/2Bのエビデンス、またはレベル1A/1Bのエビデンスから推定された推奨
C	レベル3のエビデンス、またはレベル1A/1B/2A/2Bのエビデンスから推定された推奨
D	レベル4のエビデンス、またはレベル2A/2B/3のエビデンスから推定された推奨

(文献3より引用)

入療法の項では、JMAAVプロトコルの紹介にとどまらず、進行性腎障害に関する調査研究班の解析に基づき、「腎障害時の免疫抑制薬の注意点」の項目立てをして充実を図った。最後に、AAVについての今後の課題(5章)として、関連学会の意見もふまえて、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。

## 文献

- 1) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, *et al.* Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37:187-192.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 難病情報センター・特定疾患医療受給者証交付件数 [http://www.nanbyou.or.jp/what/nan\\_kouhu1.htm](http://www.nanbyou.or.jp/what/nan_kouhu1.htm)
- 5) Jayne D, *et al.* A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349:36-44.
- 6) De Groot K, *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.



## 第2章

# 疾患概念

## Chapter 2

### 2.1 AAVの疾患概念

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、EULAR recommendations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<sup>1)</sup>。MPA、WG、AGA/CSS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、わが国ではAAVの90%以上をMPAが占めるのに対し、欧米ではWG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。KusssmaulとMaierによってPNが報告され<sup>2)</sup>、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WG、AGA/CSSなどの疾患も報告され、1990年には米国リウマチ学会(American College of Rheumatology; ACR)より臨床的特徴と病理学的特徴を合わせたかたちでWG、CSS、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、チャペルヒルコンセンサス会議(Chapel Hill

Consensus Conference; CHCC)による分類では、病理学的観点からの分類がなされている。すなわち、障害血管のサイズによって、高安動脈炎や巨細胞性動脈炎などを大型血管炎に、PANや川崎病などを中型血管炎に、WG、CSSにMPAが加えられて中小型血管炎に分類され、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、ANCAが陽性で臨床的な特徴をもっていたとしても、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。最近では前述のとおり、EULAR recommendations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<sup>3)</sup>、今後ANCAを取り入れた診断基準の確立が期待される。

厚生省難治性血管炎に関する調査研究班では、1997年にAAV(MPA、WG、AGA、PN、他の膠原病を含む)に関してANCAを有した場合の各疾患の特性を検討すべく、疫学調査研究班と共同で全国疫学調査を行っている。この疫学調査の結果によると、AAVは受療推計数が2,700人で、人口10万人あたりの受療者数は1.86人であり、ANCA陽性をみる各疾患の臨床的特徴、治療、転帰、死

因、予後などについて解析され、平成10年度の研究報告書に報告されている<sup>4,5)</sup>。この結果から日本におけるAAVの特徴がとらえられ認定基準が策定されている。この基準はANCAを取り入れた各疾患の認定基準となっ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、諸外国の患者と比較するうえでその位置づけが不明確であった。現在進行中の「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 of remission induction therapy in Japanese patients with ANCA-associated vasculitis ; RemIT-JAV)」においてわが国の認定基準の検証が行われる予定である。

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WG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<sup>6)</sup>、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<sup>7)</sup>。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。ついで末梢神経障害を20%程度の患者で認めている。

WG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WGではPR3-ANCAの陽性率は60%程度と報告されている。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

害をきたす。

AGA/CSS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。わが国での疫学調査によれば、約半数の患者でMPO-ANCA陽性を認める<sup>8)</sup>。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、そのほか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ともに、末梢神経や筋関節、消化管、腎など虚血によるさまざまな臓器障害を引き起こす。

臓器限局型AAVとして、腎臓のみに血管炎を発症するRLVが知られている。RLVは、多くの場合MPO-ANCA陽性であり、MPAの腎限局型と考えられる<sup>9)</sup>。しかし、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RLVの範疇に入る。RLVと診断された症例の中には、剖検などで腎臓以外の血管炎所見を確認されるものが少なからず存在し、臓器限局型AAVとMPAは本質的には同一の疾患とする報告もある<sup>10)</sup>。

AAVの治療に関して、これまで多くの臨床研究が特に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副腎皮質ステロイド (糖質ステロイド、glucocorticoid ; GC) とCYを併用した治療が、維持療法としてはAZAを併用した治療が標準治療として行われている。最近ではこれらの研究結果を基にしたAAVに関する診療ガイドラインがEULARおよびBSR/BHPR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WGが多い欧米型の疾患割合になっていること、RCT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。わが国では、これまで厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班や進行性腎障害に関する調査研究班、循環器学会などで診

療指針が示されている。

MPAの予後の差は、腎障害の程度、患者年齢の違いが大きく影響することが明らかとなっており、欧米の成績と単純な比較は不可能である。そのような中で本診療ガイド

ライン作成の基礎となるJMAAVにおいて、初めてわが国におけるMPAを中心としたMPO-ANCA陽性血管炎患者において生命予後が比較的良好であることが報告されている。

## 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、WGと比較するとその自然歴に関する解析データはさわめて少ない。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<sup>11-14)</sup>。腎障害に加え、肺(肺泡出血、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%<sup>11)</sup>/62%<sup>14)</sup>、5年生存率は38%<sup>11)</sup>/65%<sup>12)</sup>/74%<sup>15)</sup>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<sup>15)</sup>。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WGが含まれていた可能性も指摘されている。

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<sup>16)</sup>。この検討ではMPA寛解率(2研究)は75%と89%で、CSSとWGを加えた現在の標準的治療によるAAVの寛解率はほぼ80~90%と推定される<sup>17)</sup>。通常、寛解到達までの期間は6カ月未満である。

MPAの再燃率(3研究)は70カ月で34%(再燃までの平均期間:43カ月)<sup>15)</sup>、32カ月で41%(22.5カ月)<sup>18)</sup>、18カ月で8%と報告されている<sup>19)</sup>。MPAの再燃リスク因子は不

明である。またMPAの79%に腎障害を認める<sup>11)</sup>。他臓器障害としては呼吸器、消化管、循環器、神経系などに障害を起こす。特に、肺泡出血と間質性肺炎は合併頻度も高く(25~72%)、生命予後を規定する<sup>20)</sup>。

MPAの1年生存率は82~92%で、推定5年生存率は45%~76%である<sup>16)</sup>。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)<sup>21)</sup>。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、WG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。

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カ月生存率82.6%、1年生存率79.3%、2年生存率73.3%で、欧米の生命予後とはほぼ同程度であった<sup>22)</sup>。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C反応性タンパク質(C-reactive protein:CRP)が、ANCAサブクラスで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(『RPGNの診療指針 第2版』)。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サブクラスは腎予後には影響なく、ANCAならびに抗GBM抗体が同時に陽性となっている症例で腎予後が不良であることが明らかとなった。

## 2.3 環境因子と遺伝因子

### 2.3.1 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り、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AAV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<sup>23,24)</sup>。PR3-ANCAよりもMPO-ANCA、WG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。わが国では、阪神淡路大震災後の数年間、MPO-AAVあるいは腎炎の多発が観察

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<sup>25)</sup>。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産生がみられることが多い<sup>23,24)</sup>。

環境因子としての微生物感染も示唆されている。WG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<sup>23,24)</sup>。

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。

### 2.3.2 遺伝因子

AAVは稀少疾患であり、個々の研究のサンプルサイズが限られること、分類基準の問題でメタアナリシスが難しいことから、大規模研究により確立した疾患感受性遺伝子は限られている。特に、これまでの遺伝学研究を主導的に進めてきた北欧・北米ではWGが多くMPAが少ないことから、MPAについて確立した知見はきわめて限定されている。

#### A. HLA

WGとHLAとの関連に関しては、いくつかの報告が認められるが、ドイツにおけるサンプルサイズの大きな研究では、*DPB1\*04:01*の有意な増加が報告されている<sup>26)</sup>。また、オランダにおける研究では、*DR13*の有意な減少、*DR4*および欧州系集団において多くの自己免疫疾患に関連する*A1-B8-DR3*ハプロタイプの増加が報告されている。症例数は少ないものの、MPAにおいても同様の傾向

が検出されている<sup>27)</sup>。

日本人では、MPA 50例を対象とした研究により、*DRB1\*09:01*、*DQB1\*03:03*との顕著な関連が見いだされている<sup>28)</sup>。これらは強い連鎖不平衡にあるアリルであり、*DRB1\*09:01*陽性率は患者群で50.0%、健常対照群31.2%、オッズ比は2.2であり、*DQB1\*03:03*でもほぼ同様の関連が検出される。*HLA-DR9*とWG<sup>29)</sup>、MPO-ANCA陽性腎炎<sup>30)</sup>との関連を報告した小規模の先行研究もあり、日本人集団においては、*HLA-DR9*はAAVの確立した遺伝因子と考えられる。

*HLA-DRB1\*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、欧州系集団、アフリカ系集団にはきわめてまれである。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。

## B. HLA以外の遺伝子

WGでは、欧米において、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いるが、再現性が確認されたものはあまりない。詳細は文献23を参照されたい。

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、北欧集団において、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus:SLE)、関節リウマチやI型糖尿病などの自己免疫疾患において確立した感受性遺伝子とWG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、ドイツ人集団においてCD226(DNAM-1)、IRF5、CDK6、TNFAIP3との<sup>31)</sup>、英国人集団においてはCTLA4、PTPN22、IL2RAとの関

連が報告されている<sup>32)</sup>。

MPO-ANCA陽性血管炎については、欧州系集団において、CD18、MPO、IL10、C3、C4などの多型との関連が報告されているが<sup>33)</sup>、いずれも30～50例という少数例の解析に基づくものであり、再現性の確認が必要である。日本人MPAにおいては、ナチュラルキラー受容体であるKIR(killer inhibitory receptor、キラー細胞抑制受容体)とそのリガンドであるHLAクラスIとの組合せ<sup>33)</sup>や、顆粒球系細胞に発現する活性化型受容体であるLILR(leukocyte immunoglobulin like receptor、白血球免疫グロブリン様受容体)A2多型との関連が検出されている<sup>34)</sup>が、これらについても、MPA 50例前後を対象とした研究であり、確立したとはいえない状況で、今後サンプルサイズを増やして確認する必要がある。

## 2.4 ANCAの意義

### 2.4.1 ANCAの作用による血管炎誘発：機構解析によってわかっていること

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<sup>35)</sup>。本抗体の対応抗原のMPOは、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>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。

### 2.4.2 ANCAによる好中球活性化：MPO-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>系が作動して血管傷害を進展させる

MPO-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>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。

### 2.4.3 ANCAのエピトープ解析の必要性

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

るエピトープ解析法が、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<sup>34)</sup>が、それぞれEUVAS会議(Parma, 2010年6月)で採用が決定された。MPO-ANCAエピトープ解析の結果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た<sup>30)</sup>。さらに、「厚生省難治性血管炎に関する調査研究班(班長:橋本博史)1997-1999」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<sup>36)</sup>。

### 2.4.4 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<sup>35, 37, 38)</sup>。誘導型モデルマ

ウスとしては、マウスMPO-ANCA、マウス抗MPO抗体を産生する脾細胞投与によって誘導されるAAVモデルマウス<sup>39)</sup>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<sup>35)</sup>。

### 2.4.5 診断の補助検査としてのANCA測定の問題点と留意点

抗原特異的酵素抗体法(ELISA)によるANCA測定には世界各国で種々のキットが臨床的に使用されている。しかし現時点ではまだ国際単位が統一されていないこと、ELISAキットの構成(direct ELISA、capture ELISA)や抗原の精製方法の違いにより抗原エピトープ認識部位がキット間で異なること、標準血清が統一されておらず、キットにより基準値、測定範囲が異なることなどが問題点としてあげられる。現在わが国では、3社のELISAが体外診断用医薬品として販売されている。わが国で使用されている3社のELISA間で同時再現性、希釈試験、日差再現性を検討したところ、各キットの変動係数が国際的ガイドラインの基準(20%以下)を満たし良好であり<sup>40)</sup>、またわが国でおもに使用されている2社のELISAと、欧州で使用されているELISAの診断的価値は、活動期血管炎の感度と特異度において同等であると報告がなされている<sup>41)</sup>。しかしながら、異なるキットによる測定結果の絶対値を直接比較することはできないことに留意する必要がある。なお、PR3-ANCA測定は、WGで保険適用に認可されてい

るが、MPO-ANCA測定はRPGNの診断または経過観察で保険適用となっており、MPAでは認可されていない。

EULAR recommendationsにおいては、間接蛍光抗体法(indirect immunofluorescence; IIF)によるp-(perinuclear、核周囲型)/c-(cytoplasmic、細胞質型)ANCA同定とELISAによる抗体測定の両者を行うことが推奨されている<sup>42)</sup>。わが国で体外診断用医薬品として販売されているIIF-ANCAキットによる検査施設間の定性/染色パターン一致率は84~87%と報告され<sup>41)</sup>、活動期血管炎に対する感度81.3%、特異度94.5%と報告されている<sup>41)</sup>。IIFは定量的検討が困難なこと、判定に熟練を要するなどの技術的問題点があることなどにより、わが国ではおもにELISAによる抗体測定が用いられている。しかし、IIFではMPO-ANCAやPR3-ANCA以外のANCAを同定できることより、IIFによるANCA同定も依然として重要と考えられる<sup>43)</sup>。IIFによるANCA測定はWG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。

## 文献

- 1) Hellmich B, *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**(5):605-617.
- 2) Kussmaul A. Über eine nicht bisher beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskelahmung einhergeht. *Deutsche Archiv Klinische Medizin.* 1866; **1**:484-518.
- 3) Watts R, *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.
- 4) 松本美富士, 稲葉 裕, 中山登志子, 玉腰暁子, 大野良之, 小林茂人, 小池隆夫, 宮坂信之. 難治性血管炎(抗好中球細胞質抗体関連血管炎症候群, 抗リン脂質抗体症候群, 側頭動脈炎)全国疫学調査の基本的疫学像. 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;15-23.
- 5) 中村公正. 中・小型血管炎の疫学, 予後, QOL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年度研究報告書. 1999;38-48.
- 6) Wiik A. Rational use of ANCA in the diagnosis of vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2002; **41**(5):481-483.
- 7) 佐田憲映, 杉山晃一, 黒澤美智子. 臨床個人調査票を用いた難治性血管炎治療における診療行動解析, 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21年度総括・分担研究報告書. 2010;100-101.
- 8) 天野宏一. アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg Strauss症候群)の本邦における実態解明に関する研究, 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21年度総括・分担研究報告書. 2010;98-99.
- 9) Hauer HA, *et al.* Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int.* 2002; **61**(1):80-89.
- 10) Woodworth TG, *et al.* Severe glomerulonephritis with late emergence of classic Wegener's granulomatosis. Report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1987; **66**(3):181-191.
- 11) Serra A, *et al.* Vasculitis affecting the kidney: presentation, histopathology and long-term outcome. *QJ Med.* 1984; **53**(210):181-207.
- 12) Savage CO, *et al.* Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *QJ Med.* 1985; **56**(220):467-483.
- 13) D'Agati V, *et al.* Idiopathic microscopic polyarteritis nodosa: ultrastructural observations on the renal vascular and glomerular lesions. *Am J Kidney Dis.* 1986; **7**(1):95-110.
- 14) Adu D, *et al.* Polyarteritis and the kidney. *QJ Med.* 1987; **62**(239):221-237.
- 15) Guillevin L, *et al.* Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum.* 1999; **42**(3):421-430.
- 16) Mukhtyar C, *et al.* Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis.* 2008; **67**(7):1004-1010.
- 17) Mukhtyar C, Luqmani R. Disease-specific quality indicators, guidelines, and outcome measures in vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; **25**(6 Suppl 47):120-129.
- 18) Lauque D, *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 (Baltimore)*. 2000; **79**(4):222-233.
- 19) Jayne D, *et al.* A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003; **349**(1):36-44.
- 20) Oh JS, *et al.* Clinical features and outcomes of microscopic polyangiitis in Korea. *J Korean Med Sci.* 2009; **24**(2):269-274.
- 21) Bourgarit A, *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 (Baltimore)*. 2005; **84**(5):323-330.
- 22) Koyama A, *et al.* A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol.* 2009; **13**(6):633-650.
- 23) de Lind van Wijngaarden RAF, *et al.* Hypotheses on the etiology of antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis: the cause is hidden, but the result is known. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; **3**(1):237-252.
- 24) Chen M, Kallenberg CGM. The environment, geoeidemiology and ANCA-associated vasculitides. *Autoimmun Rev.* 2010; **9**(5):A293-298.
- 25) Yashiro M, *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). *Am J Kidney Dis.* 2000; **35**(5):889-895.
- 26) Heckmann M, *et al.* The Wegener's granulomatosis quantitative trait locus on chromosome 6p21.3 as characterised by tagSNP genotyping. *Ann Rheum Dis.* 2008; **67**(7):972-979.
- 27) Stassen PM, *et al.* HLA-DR4, DR13(6) and the ancestral haplotype A1 B8 DR3 are associated with ANCA-associated vasculitis and Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2009; **48**(6):622-625.
- 28) Tsuchiya N, *et al.* Association of HLA-DRB1\*0901-DQB1\*0303 haplotype with microscopic polyangiitis in Japanese. *Genes Immun.* 2006; **7**(1):81-84.

- 29) Nakamaru Y, *et al.* The association between human leukocyte antigens (HLA) and cytoplasmic-antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA) -positive Wegener's granulomatosis in a Japanese population. *Rhinology*. 1996; **34** (3): 163-165.
- 30) Fujii A, *et al.* Epitope analysis of myeloperoxidase (MPO) specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol*. 2000; **53** (4): 242-252.
- 31) Wieczorek S, *et al.* A functionally relevant IRF5 haplotype is associated with reduced risk to Wegener's granulomatosis. *J Mol Med*. 2010; **88** (4): 413-421.
- 32) Carr EJ, *et al.* Confirmation of the genetic association of CTLA4 and PTPN22 with ANCA-associated vasculitis. *BMC Med Genet*. 2009; **10**: 121.
- 33) Miyashita R, *et al.* Association of killer cell immunoglobulin-like receptor genotypes with microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum*. 2006; **54** (3): 992-997.
- 34) Mamegano K, *et al.* Association of LILRA2 (ILT1, LIR7) splice site polymorphism with systemic lupus erythematosus and microscopic polyangiitis. *Genes Immun*. 2008; **9** (3): 214-223.
- 35) Ishida-Okawara A, *et al.* Contribution of myeloperoxidase to coronary artery vasculitis associated with MPO-ANCA production. *Inflammation*. 2001; **25** (6): 381-387.
- 36) Suzuki K, *et al.* Analysis of risk epitopes of anti-neutrophil antibody MPO-ANCA in vasculitis in Japanese population. *Microbiol Immunol*. 2007; **51** (12): 1215-1220.
- 37) Ishida-Okawara A, *et al.* Neutrophil contribution to the crescentic glomerulonephritis in SCG/Kj mice. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; **19** (7): 1708-1715.
- 38) 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)*. 2010; **49** (7): 1245-1256.
- 39) Xiao H, *et al.* Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest*. 2002; **110** (7): 955-963.
- 40) 有村義宏. 市販ANCA測定試薬の精度に関する検討. 厚生省特定疾患難治性血管炎に関する調査研究 平成12年度総括研究報告書. 2001; 182-197.
- 41) Ito-Ihara T, *et al.* A comparative study of the diagnostic accuracy of ELISA systems for the detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies available in Japan and Europe. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; **26** (6): 1027-1033.
- 42) Mukhtyar C, *et al.* EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009; **68** (3): 310-317.
- 43) 有村義宏. 蛍光抗体法ANCA測定試薬の検討. 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; 90-97.



## 第3章

# 診断と分類基準

## Chapter 3

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<sup>1)</sup>(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	WG
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 MPAの厚生省の診断基準、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)<sup>2)</sup>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、② MPA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 判定を確実(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CSSを除外し、さらにWG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で高頻度に見られる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WG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

表3.2 厚生省MPAの診断基準

主要項目
(1) 主要症状
① RPGN
② 肺出血、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
① MPO-ANCA陽性
② CRP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(肺出血)、間質性肺炎
(4) 判定
① 確実(definite)
(a) 主要症状の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
① PAN
② WG
③ AGA(CSS)
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) 主要症状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: blood urea nitrogen、血中尿素窒素  
Cr: creatinine、クレアチニン

(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3.3 厚生省AGA (CSS) 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6 kg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 確実 (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 (AGA)
(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 (CSS)
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 (AGA)
(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 (CSS)
(5) 参考となる所見
① 白血球増加(1万/ $\mu$ L)、② 血小板増加(40万/ $\mu$ L)、③ 血清IgE増加(600 IU/mL以上)、④ MPO-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WG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、嚥声、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6 kg以上)
(b) 臓器症状: 紫斑、多関節痛(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
① E、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 確実 (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
② BUN、血清Crの上昇
(6) 識別診断
① E、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、AGA(CSS)など

## 参考事項

- (1) 上気道(E)、肺(L)、腎(K)のすべてがそろう例は全身型、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<sup>3)</sup>(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<sup>4)</sup>。日本腎臓学会から提唱された診断の必須項目<sup>5)</sup>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。

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年度の刊行を予定している『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

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)<sup>a)</sup>
- (2) eGFR<60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup><sup>b)</sup>
- (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。  

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

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い場合や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