

heparin (ヘパリン) (8時間もしくは12時間ごとに未分画 heparin 5,000単位を皮下注射する方法)、最高リスクでは弾性ストッキングあるいは間欠的空気圧迫法と低用量未分画 heparin の併用を行うが、用量調節未分画 heparin 療法 [最初に約3,500単位の未分画 heparin を皮下注射し、投与4時間後のAPTT(activated partial thromboplastin time) が正常上限になるように、8時間ごとに未分画 heparin を前回投与量±500単位で皮下注射する] 単独でもよい。また、warfarin の内服単独により、PT-INRが1.5～2.5となるようにコントロールしてもよい。AAVの症例を管理する場合には、血栓塞栓症の合併の可能性を考え、発症予防、早期発見・早期治療を心がける。

E. 骨粗鬆症

ステートメント

- (1) 原発性全身性血管炎の標準的治療を受けている患者は、高用量のステロイドおよび長期の治療を受けるため、ステロイド性骨粗鬆症のリスクが高まる【推奨度C】
- (2) ステロイド性骨粗鬆症を予防するために、カルシウムやビタミンDの補給とともにビスホスホネート(bisphosphonate;BP)治療を受けるべきである【推奨度A】。腎機能障害時および閉経前の女性では、運動の必要性に注意する。最近のステロイド性骨粗鬆症予防ガイドラインに沿って治療を行う【推奨度A】

根拠と解説

(1) AAVの治療に経口および静注ステロイド薬を基本とした免疫抑制療法が用いられる。GCは、小腸でのカルシウム吸収を低下させ、尿中カルシウム排泄を増加させる。よって、AAV患者ではステロイド性骨粗鬆症の発症リスクが高まる。実際、AAVに関する報告で、ステロイド使用と腰椎骨密度低下との関連性が報告されている^{47,48)}。さらに、AAVの多くの症例では、腎臓合併症を

有する⁴⁹⁾。腎臓合併症の発症3カ月を経過しても、尿所見あるいは腎機能が完全に回復しないことが多く、CKDへと移行することから、骨ミネラル代謝異常を念頭にいた対応も必要となる。このように骨粗鬆症は、AAVや腎機能障害と共存し、特に高齢者ではよく認められる重要な合併症である。

(2) ステロイド性骨粗鬆症に対する治療指針は、2002年に英国内科学会、英国骨粗鬆症学会、英国骨と歯学会から、2004年に日本骨代謝学会のステロイド性骨粗鬆症診断基準検討小委員会などから、『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』が提案されている^{50,51)}。骨密度の変動を観察するため、ステロイド治療前には骨密度および胸腰椎X線をルーチンに測定することが望まれる(6カ月～1年ごと)。経口ステロイドを3カ月以上使用中または使用予定で、脆弱性骨折、骨密度YAM 80%未満、PSL換算5 mg/日以上投与のいずれかを認める場合に治療を開始する。第1選択薬は多くのエビデンスを有するBP製剤である。しかし、腎機能が低下した症例では、薬剤の排泄が遅延する可能性がある。また巣状糸球体硬化症、急性尿細管壊死および腎機能悪化などとの関連が報告されており、BP製剤の使用に関して注意が必要である。

一方、米国においては、BP製剤がCKDステージ3～4の患者に対して処方されている実態⁵²⁾や一部有効性を示すデータが報告されている⁵³⁾。日本では、腎機能が高度に低下している場合は、etidronate(エチドロネート)、risedronate(リセドロネート)は禁忌であり、alendronate(アレンドロネート)およびminodronate(ミノドロネート)は慎重投与となっている。BP製剤の有用性を十分に評価するために、今後の臨床データの蓄積が必要である。このようにBP製剤の使用は、腎機能、骨粗鬆症の程度やリスクを総合的に判断して使用の可否を判断する。また、使用時には腎機能の変動に注意する。2010年ACRから「ステロイド性骨粗鬆症の予防と治療に関する勧告」が発表された⁵⁴⁾。同勧告では女性は閉経前後、男性は50歳以上/未満で分け、ステロイドの使用量・投与期間により分類し、さまざまなBP製剤やヒト組換え型副甲状腺ホルモン(teriparatide)を推奨している⁵⁴⁾。第2選択薬は、活性型ビタミンD、ビタミンK2製剤である。活性型ビタミンD製剤は、CKD-MBD(骨ミネラル代謝異常、

mineral and bone disorder)における二次性副甲状腺機能亢進症の治療としても推奨されており³⁸⁾、生命予後を改善する可能性が示唆されているが⁵⁵⁾、高カルシウム血症の発症リスクが高まることが知られており注意して使用する。ステロイド性骨粗鬆症においても原発性骨粗鬆症と同様に、生活指導、栄養指導、運動療法が必要である。最近の報告では、エストロゲン受容体作働薬である raloxifene (ラロキシフェン)が閉経後のCKDにおいても有用であるとの報告がある⁵⁶⁾。

骨粗鬆症の予防は、その存在を認識することから始まる。AAVの治療開始前に骨粗鬆症の評価をすることが大切であり、積極的な治療を早期から開始する必要がある。WHOにより骨折リスク評価ツール(Fracture Risk Assessment Tool; FRAX)が開発された⁵⁷⁾。簡便なソフトウェアであり参考にするとともに、その有用性について今後検討する必要がある。

F. 不妊

ステートメント

- (1) 生殖年齢および若年の患者に対してIVCYを行うと不妊のリスクが高まり、蓄積量と年齢が、妊孕性および無月経と関連する【推奨度B】
- (2) 父親になることを望む男性患者、小児および閉経前の女性に対しては、精子および卵子の凍結保存を含めた対策を含めたカウンセリングを行う。配偶者のある挙児希望のある女性では、凍結胚の保存を検討する【推奨度C】。卵巣保護には、ゴナドトロピン(性腺刺激ホルモン;GTH)アナログが有用である【推奨度B】

根拠と解説

(1) AAVは、比較的高齢者に発症することが多いので、SLEのような膠原病ほど妊娠や出産報告がない。そこで、

AAVと不妊との関連性については、直接因果関係があるか否かは明らかではない。しかし、生殖可能年齢で罹患した場合は、AAVの治療の副作用としての不妊に注意を要する。男性および女性の不妊は、CY治療の合併症として知られている。CYは、米国では10%以上の症例で、卵形成および精子形成を障害し、場合によって不可逆性の性腺抑制作用を有すると考えられている。日本のCY内服錠の添付文書には、無精子症、卵巣機能不全、無月経の発生が0.1~5%とされている。しかし、注射用CYでは、再評価結果における安全性評価例の集計で、無月経は5%未満であるが、無精子症および卵巣機能不全は、頻度不明とされている。

不妊などのエビデンスは、おもにSLEなどの他の病態において確立されている。女性の不妊は、CYの蓄積量と治療時の年齢が高いことに関連していると報告されている。0.5~0.75 mg/m²のCY静脈投与を受けた増殖性ループス腎炎患者女性67人(平均年齢31.1±8.4歳、17~46歳)の研究では、18カ月の治療期間内に、CYの平均投与量888.1±268.8 mg/パルス、平均パルス数8.8±2.4(2~12回)であったが、比較的少ない蓄積量の若年の患者で不妊や無月経が可逆的であった⁵⁸⁾。よって、CYの投与量は最小量にとどめるべきである。

(2)すでに配偶者が存在する女性患者で妊娠を希望する場合は、CY治療前に凍結胚の保存を検討する。凍結胚からの妊娠に関しては、治療法が確立しつつある⁵⁹⁾。配偶者がいない未婚の女性では、卵子の保存を検討するが、日本産婦人学会では正式に卵子の凍結保存を治療行為として認めていない。研究的にART(assisted reproductive technology)登録施設で施行される例がある。卵子の保存やそれを用いた受精の成功率は低く、いまだ十分に確立されているとはいえない⁶⁰⁾。卵子の採取には、排卵誘発剤の使用や卵の採取などの侵襲的手技を要すること、1カ月以上の期間がかかることなどを考慮する。

近年、GTH作働薬を用いた卵巣保護について検討されている。九つの研究のメタアナリシス(合計366名の女性)では、CYなどの化学療法時のGTH療法による卵巣保護作用は、不使用症例に比較して68%の改善(RR=1.68、95% CI 1.34-2.1)、妊娠率に関しても65%の高率(RR=1.65、CI 1.03-2.6)であった⁶¹⁾。今後、日本人でのデータ

の集積が必要であるが、期待できる薬剤である。ただし、日本では化学療法時の卵巣保護を目的とした、保険適応はいまのところない。また、日本人におけるGTH療法についてもデータは不十分である。よって、挙児希望のある女性患者では、主治医とよく相談し、これらの治療を含めたカウンセリングを受けることが重要である。

思春期以降の男性についても、同様にCY治療時には不妊の可能性を検討する。しかし、SLE治療にCYを必要とする多くの症例は女性であるため、自己免疫疾患に対するCYの男性不妊に与える影響はよく知られていない。ただ

し、CYを大量あるいは長期使用する場合には、挙児希望のある男性では精子の凍結保存が有用な場合がある。精子の凍結保存は、自己免疫疾患や腎疾患患者の精子を治療前に採取することにより、将来の妊娠を可能にする確立された治療法である^{62,63}。しかし、化学療法時の精子凍結保存に関する保険適応はない。治療前の精子の凍結保存に関しては、どの施設でも行っているわけではないので、主治医と十分に相談して検討する。喫煙は精子の濃度を20%低下させることが知られており、挙児希望の男性患者には禁煙を勧めることも必要である⁶⁴。

4.4.2 日本の現状：JMAAVの結果をふまえて

A. 感染症予防ガイドライン

基本指針

臨床病型・CYの使用・ステロイド薬初期投与量やパルス療法自体は統計学的に有意な感染リスクではなく、標準治療に沿った治療をためらうべきではない。AAVの寛解が最重要課題であることが前提である。

ステートメント

- (1) わが国の標準治療を行う際の重症感染症の合併率は高いことに注意すべきである【推奨度D】
- (2) CY+ステロイドパルス併用療法を要した場合は、特に感染症発症に留意することが推奨される【推奨度C】
- (3) 治療により寛解に至ったら、ステロイド薬の減量速度や維持量に留意することを推奨する【推奨度C】
- (4) 結核のリスクを考慮し、必要に応じて結核に対する予防投与を行うべきである【推奨度C】
- (5) PCP発症の予防のため、全例、とりわけ

CY使用例においては、ST合剤の予防投与が推奨される【推奨度B】

- (6) 既存の肺障害があるなど重篤な肺真菌症のリスクがある症例には、経口アゾール系抗真菌薬の予防投与が推奨される【推奨度C】
- (7) 一度感染症を合併した症例は、反復する可能性が高いことに留意すべきである【推奨度D】
- (8) 免疫抑制療法を受けている患者は、肺炎球菌ワクチン、毎年インフルエンザワクチンの接種を受けることが推奨される。生ワクチンの使用は、免疫抑制療法終了から少なくとも3カ月間は避けるべきである【推奨度C】
- (9) 治療前にB型肝炎、C型肝炎の適切な血清学的検査を行うべきである【推奨度B】

根拠と解説（JMAAVの結果を含む）

推奨度については、BSR/BHPRのガイドライン²¹およびEULARの推奨²⁴に基づき記載した。JMAAVの結果はカテゴリー3のエビデンスレベルであり、それに基づく推奨は基本的には【推奨度C】とした。合併症小委員会で議論し得られた結論で班会議で承認されたものは、カテゴリー4のエビデンス (from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities) と考えられ²⁴、【推奨度D】とした。

(1) わが国の標準治療を行う際の重症感染症の合併率は高いことに注意すべきである【推奨度D】

JMAAV解析対象48症例についての「有害事象報告書」、「VDI報告書」および合併症に関する個別の2次アンケートにより情報抽出し解析した結果、感染症19例・29件(軽微なものを除く)を認め、うち重症感染症グレードIVが2件、感染症による死亡例(グレードV)が2例あった。感染症の発症時期は平均約200日であり、その内訳は、細菌感染症(11件)、真菌感染症(6件)、PCP(3件)、ウイルス感染症(7件)、未分類(2件)であった(表4.16)。

これは、代表的な海外の試験CYCAZAREM(18カ月観察)における144例中33件の感染症と比較しても感染症合併率が高い可能性があるが⁶⁵⁾、MPAに比べてWGが多く(MPA 39%とWG 61%)、患者平均年齢が低い(58歳)同試験とは単純な比較はできない。一方、死亡または死亡のおそれのある感染症(グレードIV以上)は、JMAAV試験は3/48(6.3%)、CYCAZAREM試験は11/155(7.1%)であり、ほぼ同じ確率であった。

他の維持療法オープンラベル比較試験(MTX vs CY、対象の87%がWG、平均年齢58歳)では、寛解導入後12カ月の観察で、全体の感染症が21%、重篤な感染症が5%⁶⁶⁾、寛解導入オープンラベル比較試験(MTX vs CY、WG 94%、平均年齢53歳、18カ月観察)は、中等度以上の感染症が18%、重篤8%⁶⁷⁾であった。

JMAAV試験、海外の試験とも、感染症がAAVの合併症としては最も頻度が高く重篤であり、最大の注意を払

うべきである。

(2) CY+ステロイドパルス併用療法をする場合は、特に感染症発症に留意することが推奨される【推奨度C】

感染症合併リスク因子を抽出する目的で、感染症合併群と非合併群を比較した多変量解析を行った。JMAAV症例全データの中から、候補リスクとして年齢・性別・臨床病型(治療開始前に登録する重症度分類)・ANCA値・eGFR・糖尿病の有無・ステロイド初期投与量・ステロイドパルス療法の有無・CY投与の有無をあげ、ロジスティック回帰分析、さらにステップワイズ変数選択法を用いて解析した。結果、「CY投与かつステロイドパルス療法」のみが統計学的に有意なリスク因子であった。

(3) 治療によりAAVが寛解に至ったら、ステロイド薬の減量速度や維持量に留意することを推奨する【推奨度C】

JMAAV試験では、細菌感染症(11件)、真菌感染症(6件)、PCP(3件)、ウイルス感染症(7件)、未分類(2件)の5群おのおのについて、前述と同様の説明因子を用いて多変量解析を行った(各種感染症ごとの詳細は他項参照)。ウイルス感染症で「CY投与かつステロイドパルス療法」がリスクになる傾向がみられたが[オッズ比20.18(0.91-1319.04)]、他においては有意な因子はあげられなかった(症例数不足による解析不能も含む)。統計学的には証明できなかったが、以下に述べる留意すべき重要事項が見つかった。

すべての感染症の発症日(治療開始後の病日)は、中間値137日、平均値200日であったため、この2時点につい

表4.16 細菌感染症の一覧

	内容	発症時期 (病日)	AAV病型	CY
呼吸器感染症	肺炎	14	全身	有
	誤嚥性肺炎	29	肺・腎	有
	気管支炎	101	腎	無
	非結核性抗酸菌症再燃	125	RPGN	無
	肺炎(血培よりγ連鎖球菌)	371	腎・神経	有
尿路感染症	尿路感染症などで死亡(大腸菌)グレードV	270	RPGN・肺・神経	有
	尿路感染症(尿培よりKlebsiella)	425	全身	有
	尿路感染症→敗血症(大腸菌)グレードIV	476	重症・抵抗性	有
	腎盂腎炎→敗血症(大腸菌)グレードIV	495	肺・腎	有
軟部	蜂窩織炎(培養なし。いずれも臨床診断)2件は同一患者	200	胸膜・心膜炎	無
		462		

AE重症度: 死亡に至った感染症グレードV、生命を脅かす感染症グレードIV
[有害事象共通用語規準v3.0(CTCAE v3.0日本語訳JCOG/JSCO版 2004年10月27日)より]

てステロイドの積算総投与量を解析した。この2時点におけるステロイド総投与量は、感染群において非感染群に比し、統計学的に有意に多いことが示された(いずれの時点においても $p = 0.03$)。また200病日でのステロイド量は非感染群 10.2 ± 3.4 mg/日に対し、感染群は 13.4 ± 5.8 mg/日と多かった ($p = 0.05$)。すなわち、感染症発症群においてはステロイドの漸減速度が遅いか、維持量が高かった可能性がある。

細菌感染症は全体としてみると全期間にわたって発症していたが、3件あったグレードIV以上の重篤な感染症はいずれも大腸菌による尿路感染症で、全例が治療開始後長期経過してから(200病日以降)発症し、すべてCY併用群であったということは特記すべき事項である。また、ウイルス感染症の大半を占めた帯状疱疹4件はいずれもCY投与群だったが、全例とも適切な治療により重篤化せず軽快した(グレードIII)。

(4) 結核のリスクを考慮し、必要に応じて潜在する結核に対する治療を行うべきである【推奨度C】

JMAAVの48例には、再燃・新規感染を含めて、結核症の発症はなかった。BSR/BHPRガイドライン²¹⁾では、抗酸菌感染症に関する項目があり、すべての患者に詳細な病歴をとり、診察、胸部X線検査を行って、結核のリスクを評価すべきである、とされている。AAVに用いられるステロイドやCYには、抗TNF抗体とは異なりマクロファージ系細胞を直接障害する作用はないので、治療早期の結核発症の頻度は高くはないことは予想される。しかし、長期にわたる免疫抑制療法が行われた場合は、AAVが長期間経過してから、潜在する結核の再燃、もしくは新規発症の可能性があるため、十分注意すべきである。

(5) PCP発症予防のため、全例、とりわけCY使用例においては、ST合剤の予防投与が推奨される【推奨度B】

JMAAVの48例中ST合剤投与31例、非投与17例で、後者にのみ3例PCPを発症した(表4.17)。うち1例は肝障害のためST合剤中止後、約2カ月でPCPを発症した。3例中1例はPCP感染を契機に呼吸状態が悪化し、死亡した。比率の検定により、ST合剤非投与がPCP発症リスクの傾向となり、PCP予防にST合剤予防投与の効果が示された。ST合剤非投与群(17例)でのPCP発症リスクを抽出することは不可能であったため、PCP発症予防のためST合剤投与が推奨される(特にCY使用例)。

(6) 既存の肺障害があるなど、肺の重篤な真菌感染リスク症例には、経口アゾール系抗真菌薬の予防投与が推奨される【推奨度C】

JMAAVに真菌感染症は6件(5例)生じており、その特徴として肺真菌症が多く、うち3件はアスペルギルス症であった(表4.18)。経口アゾール系抗真菌薬で予防投与していた3例には真菌感染症を生じなかったが、amphotericin Bシロップ含嗽による予防群11例中1例で真菌感染症を生じた。また、これらの真菌感染予防の行われていなかった35例中4例(5件)で真菌感染症を生じたが、両群間に統計学的有意差は見いだせなかった(表4.19)。肺の重篤な真菌感染リスクとなりうる症例には、経口アゾール系抗真菌薬の予防投与が推奨される。

アスペルギルス感染症予防について、EULARや英国の本疾患治療のガイドラインには具体的な方針はなく、真菌感染症予防について英国のガイドライン内に「EUVASの臨床試験より、免疫抑制療法を受ける患者はnystatin(ナイスタチン)、経口fluconazole、amphotericin Bなどの抗真菌薬の予防投与を考慮すべき」とあるが、その根拠はPCPのように具体的ではない²¹⁾。

表4.17 PCP発症3例の一覧

症例	背景		発症時	転帰		
	病型	初期治療			病日	PSL (mg)
76歳 女	3	PSL 30 mg + CY (p.o pulse)	71	20	1,600 (3回目投与の2日後)	ST合剤 4錠で治療し軽快。以後ST合剤予防投与
71歳 男	1	PSL 40 mg + IVCY	273	10	500	ST点滴しいったん軽快したが、呼吸不全で死亡
69歳 女	3	PSL 30 mg + CY (p.o pulse)	60	20	1,000 (2回目投与の9日後)	ST合剤+ステロイドパルスで軽快。以後ST合剤予防投与

表4.18 真菌感染症6件の一覧

		病日	型	CY
肺4件	肺アスペルギローマ	282	RPGN・肺・神	有
	肺アスペルギルス	150	RPGN	有
	肺空洞症(アスペルギルス血清診断)*	34	肺・腎	無
	カンジダ肺炎	134	RPGN	無
他2件	食道カンジダ症*	107	肺・腎	無
	カンジダ眼内炎	137	RPGN・肺・神	無

* : 同一症例

ヒト免疫不全ウイルス感染患者に対する日和見感染予防ガイドライン(CDC2009)には、アスペルギルス感染症の一次予防に関するデータはないが、血液腫瘍と好中球減少症患者においてはposaconazole(ポサコナゾール、欧米でNoxafil®として販売されるトリアゾール系薬剤)がfluconazoleに比して有効であるとの記載がある⁶⁸⁾。米国感染症学会(IDSA)ガイドラインが推奨する侵襲性アスペルギルス症の予防法は上述のposaconazoleをリスクの高い移植片対宿主病(graft versus host disease: GVHD)患者、急性骨髄性白血病または骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndromes; MDS)患者に使用することで⁶⁹⁾、itraconazole(イトラコナゾール)も効果的かもしれないが副作用などの観点から使用できる症例に限られるとしている。腐食性アスペルギルス症(アスペルギローマや慢性肺アスペルギルス症など)に対する推奨予防法の記載はない。先天性免疫不全症である慢性肉芽腫症患者についてのitraconazoleによる真菌感染予防効果を示した報告がある⁷⁰⁾。

これらの他分野の情報より、推奨できるのは、既存の肺障害があるなどの肺アスペルギルス症のリスクが高いと思われる症例への抗真菌薬の投与を考慮すべきで、その際fluconazoleやitraconazoleの内服が候補となる[posaconazole

はわが国では未販売、voriconazole(ボリコナゾール)の予防効果に対するデータはない]。

(7) 一度感染症を合併した症例は、反復する可能性が高いことに留意すべきである【推奨度D】

JMAAV試験中の感染症29件(19例)のうち6例が複数回感染した。そのうち4例がCY非投与群、2例がCY投与群であった。複数回感染した症例のリスクについて検討したが、有意な因子は見つからなかった。したがって、一度感染した症例は二度目以降の感染に注意が必要であることの注意喚起とする。

(8) 免疫抑制療法を受けている患者は、肺炎球菌ワクチン、毎年インフルエンザワクチンを受けることが推奨される。生ワクチンの使用は、免疫抑制療法終了から少なくとも3カ月間は避けるべきである【推奨度C】

この項目は、BSR/BHPRガイドライン²¹⁾からの引用である。ワクチンへの反応が減弱する可能性があること、全身性の感染に発展する危険性があることから、免疫抑制療法中の患者には生ワクチンを使用すべきではない。また、免疫抑制状態にある患者では、各種抗体価は急速に減少することがある。带状疱疹ウイルスへの接触の危険性が確実であれば、場合によってはγグロブリンの投与を検討すべきである。([4.4.1 グローバルな現状]参照)。

表4.19 真菌感染予防の有無と真菌感染症

		予防投与(例)	真菌感染発症(例)	発症率(%)
真菌予防あり	fluconazole	1	0	0
	itraconazole	2		
	fungizone(ファンギゾン)含嗽	11	1	9.1
	計	13 ^{a)}	1	7.7
真菌予防なし		35	4 ^{b)}	11.4

a) 重複投与

b) 真菌予防なし群において4例・5件の真菌感染症あり。全体では5例・6件

(9) 治療前にB型肝炎、C型肝炎の適切な血清学的検査を行うべきである【推奨度B】

原発性全身性血管炎では、強力な免疫抑制療法を行うため、B型肝炎、C型肝炎の適切な血清学的検査を行う必要がある。HBs抗原陽性またはHBc抗体陽性の場合、免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策(厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告)に準ずる。C型肝炎ウイルス抗体陽性の場合、トランスアミナーゼなどの生化学検査およびC型肝炎ウイルス量をモニターすることが勧められる。

JMAAVではB型肝炎の再燃・増悪の報告はなかったが、C型肝炎と関連する死亡例が報告された。B型肝炎に関する上記ガイドラインは基本的にrituximabを使用する場合の免疫抑制療法に対するものであるが、rituximab以外の免疫抑制療法の場合も適応されると記載されている。BSR/BHPRガイドライン²¹⁾には特記事項としての記載は

なく、C型肝炎については詳細なデータは存在しないが、わが国ではウイルス性肝炎が多く注意を喚起すべきものと考え、【推奨度B】とした。

B. 合併症全般

JMAAV登録52症例のうち、除外症例を除く48症例が解析対象となった。これらについての「有害事象報告書」、「VDI報告書」より抽出し解析した結果、前述の感染症19例(29件:うち重症感染症グレードIVが2件、死亡例グレードVが2例)以外に、心血管系イベント1例、脳血管イベント3例、糖尿病9例、脊椎圧迫骨折を含む骨折3例を認めた。CYの合併症として危惧された骨髄抑制・出血性膀胱炎についてアンケートで再調査した結果、これらについてグレードⅢ以上の発症はなかった。

感染症以外の対策や予防については、「4.4.1 グローバルな現状」を参照されたい。

文 献

- 1) Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, *et al.* Pneumocystis carini pneumonia: a major complication of Immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Resp Crit Care Med.* 1995; **151**: 795-799.
- 2) Chung JB, Armstrong K, Schwartz SJ, Albert D. Cost effectiveness of prophylaxis in patients with Wegener's granulomatosis undergoing Immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheum.* 2000; **43**: 1841-1846.
- 3) Jarrousse B, Guillevin L, Bindi P, *et al.* Increased risk of *Pneumocystis carini* pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Rheumatol.* 1993; **11**: 615-621.
- 4) Guillevin L, Cordler JF, Lhote F, *et al.* A prospective multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1997; **40**: 187-189.
- 5) Reinhold-keller E, Buege N, Latza U, *et al.* An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum.* 2000; **43**: 1021-1032.
- 6) Stageman CA, Tervaert C, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong M, Kallenberg CGM. Association of chronic nasal carriage of staphylococcus aureus and higher relapse rates in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1994; **120**: 12-17.
- 7) British Thoracic society standards of care committee. BTS' recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF treatment. *Thorax.* 2005; **60**: 800-805.
- 8) British society for Rheumatology (2002) vaccination in the immunocompromised person. Guidelines for the patient taking immunosuppressant, steroids and the new biologic therapies. WWW.rheumatology.org.uk/
- 9) Gluck T. Vaccinate your immunocomprised patients. *Rheumatology.* 2006; **45**: 9-10.
- 10) Misiani R, Bellavita P, Fenili D, *et al.* Interferon α -2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med.* 1994; **330**: 751-756.
- 11) Mazza C, Colle R, Baracetti S, *et al.* Effectiveness of leukocyte interferon in patients affected by HCV-positive mixed cryoglobulinemia resistant to recombinant α interferon. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; **20**: 27-34.
- 12) Adinolfi LE, Utili R, Zampino R, *et al.* Effects of long-term course of α interferon in patients with chronic hepatitis C associated to mixed cryoglobulinaemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997; **9**: 1067-1072.
- 13) Mazza C, Carniello GS, Colle R, *et al.* Interferon therapy in HCV-positive mixed cryoglobulinaemia. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1997; **29**: 343-350.
- 14) Cohen P, Nguyen QT, Deny P, *et al.* Treatment of mixed cryoglobulinaemia with recombinant interferon α and adjuvant therapies. A

- prospective study on 20 patients. *Ann Med Interne (Paris)*. 1996; **147**: 81-86.
- 15) Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, *et al.* Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinaemia vasculitis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum.* 2006; **54**: 3696-3706.
 - 16) Mazzaro C, Zorat F, Cornar C, *et al.* Interferon plus ribavirin in patients with hepatitis virus positive mixed cryoglobulinemia resistant to interferon. *J Rheumatol.* 2003; **30**: 1775-1781.
 - 17) Guillevin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, Leray E, *et al.* Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005; **84**: 313-322.
 - 18) Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, *et al.* Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood.* 2003; **101**: 3827-3834.
 - 19) Hader JE, Marzella L, Myers RA, *et al.* Hyperbaric oxygen treatment for experimental cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *J Urol.* 1993; **149** (6): 1617-1621.
 - 20) Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum.* 2010; **62** (1): 9-21.
 - 21) Lapraik C, Watts R, Bacon P, *et al.* BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; **46**: 1-11.
 - 22) Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, *et al.* Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2005; **353** (21): 2219-2228.
 - 23) Hows JM, Mehta A, Ward L, *et al.* Comparison of mesna with forced diuresis to prevent cyclophosphamide induced haemorrhagic cystitis in marrow transplantation: a prospective randomised study. *Br J Cancer.* 1984; **50** (6): 753-756.
 - 24) 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** (3): 310-317.
 - 25) West NJ. Prevention and treatment of hemorrhagic cystitis. *Pharmacotherapy.* 1997; **17** (4): 696-706.
 - 26) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, *et al.* Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992; **116** (6): 488-498.
 - 27) Faurschou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L, *et al.* Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol.* 2008; **35** (1): 100-105.
 - 28) Westman KW, Bygren PG, Olsson H, *et al.* Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 1998; **9** (5): 842-852.
 - 29) Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, *et al.* Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1996; **124** (5): 477-484.
 - 30) Knight A, Askling J, Ekbohm A. Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener's granulomatosis. *Int J Cancer.* 2002; **100** (1): 82-85.
 - 31) Knight A, Askling J, Granath F, *et al.* Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2004; **63** (10): 1307-1311.
 - 32) Turnbull J, Harper L. Adverse effects of therapy for ANCA-associated vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009; **23** (3): 391-401.
 - 33) Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, Plaisance M, Pusey CD, Jayne DR. Pan-Thames Renal Research Group. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis.* 2003; **41**: 776-784. (レベル3)
 - 34) Kerekes G, Szekanecz Z, Dér H, Sándor Z, Lakos G, Muszbek L, Csipő I, Sipka S, Seres I, Paragh G, Kappelmayer J, Szomják E, Veres K, Szegedi G, Shoenfeld Y, Soltész P. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J Rheumatol.* 2008; **35**: 398-406. (レベル3)
 - 35) Filer AD, Gardner-Medwin JM, Thambyrajah J, Raza K, Carruthers DM, Stevens RJ, Liu L, Lowe SE, Townend JN, Bacon PA. Diffuse endothelial dysfunction is common to ANCA associated systemic vasculitis and polyarteritis nodosa. *Ann Rheum Dis.* 2003; **62**: 162-167. (レベル3)
 - 36) De Leeuw K, Kallenberg C, Bijl M. Accelerated atherosclerosis in patients with systemic autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci.* 2005; **1051**: 362-371. (レベル4)
 - 37) Sangle SR, Davies RJ, Mora M, Baron MA, Hughes GR, D'Cruz DP. Ankle-brachial pressure index: a simple tool for assessing cardiovascular risk in patients with systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; **47**: 1058-1060. (レベル3)
 - 38) 佐々木 成ほか, エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009作成委員会. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009. 日本腎臓学会誌. 2009; **51**: 905-1066.
 - 39) Ogihara T, *et al.* Japanese Society of Hypertension Committee. The Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res.* 2009; **32**: 3-107.
 - 40) Haubitz M, Woywodt A, de Groot K, Haller H, Goebel U. Smoking habits in patients diagnosed with ANCA associated small vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2005; **64**: 1500-1502. (レベル3)
 - 41) Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet.* 2006; **367**: 1075-1079. (レベル3)

- 42) Merkel PA, Lo GH, Holbraook JT, *et al.* Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study. *Ann Intern Med.* 2005; **142**: 620-626. (レベル2B)
- 43) Weidner S, Hafezi-Rachti S, Rupprecht HD. Thromboembolic events as a complication of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2006; **55**: 146-149. (レベル3)
- 44) Stassen PM, Derks RP, Kallenberg CG, Stegeman CA. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis—incidence and risk factors. *Rheumatology (Oxford).* 2008; **47**: 530-534. (レベル2B)
- 45) Francis, CW. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *N Engl J Med.* 2007; **356**: 1438-1444. (レベル4)
- 46) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン ダイジェスト版. 血栓止血誌. 2004; **15**: 151-168.
- 47) Boomsma MM, Stegeman CA, Kramer AB, Karsijns M, Piers DA, Tervaert JW. Prevalence of reduced bone mineral density in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis and the role of immunosuppressive therapy: a cross-sectional study. *Osteoporos Int.* 2002; **13** (1): 74-82. (レベル3)
- 48) Kumagai S, Kawano S, Atsumi T, *et al.* Vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases. *J Rheumatol.* 2005; **32** (5): 863-869. (レベル3)
- 49) Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, *et al.* Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum.* 1999; **42** (3): 421-430. (レベル3)
- 50) Royal College of Physicians, National Osteoporosis Society, Bone and Tooth Society of Great Britain. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis—Guidelines for Prevention and Treatment. London, Royal College of Physicians, 2002.
- 51) Nawata H, Soen S, Takayanagi R, *et al.* 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.
- 52) Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, Burgio DE. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res.* 2005; **20** (12): 2105-2115. (レベル1B)
- 53) Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, *et al.* Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2007; **22** (4): 503-508. (レベル1B)
- 54) Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, *et al.* American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; **62** (11): 1515-1526.
- 55) Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, Young B, Kestenbaum B. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2008; **19** (8): 1613-1619. (レベル2B)
- 56) Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, Cummings SR, Ensrud KE. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2008; **19** (7): 1430-1438. (レベル1B)
- 57) FRAX®. WHO Fracture Risk Assessment Tool. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=3>
- 58) Park MC, Park YB, Yung SY, Choi KH, Lee SK. Risk of ovarian failure and pregnancy outcome in patients with lupus nephritis treated with intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus.* 2004; **13**: 569-574. (レベル2B)
- 59) Kosasa TS, McNamee PI, Morton C, Huang TT. Pregnancy rates after transfer of cryopreserved blastocysts cultured in a sequential media. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; **192**: 2035-2039; discussion 2039-2040. (レベル3)
- 60) Gosden RG. Prospects for oocyte banking and *in vitro* maturation. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005; **34**: 60-63. (レベル4)
- 61) Clowse ME, Behera MA, Anders CK, Copland S, Coffman CJ, Leppert PC, Bastian LA. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2009; **18**: 311-319. (レベル1A)
- 62) Ranganathan P, Mahran AM, Hallak J, Agarwal A. Sperm cryopreservation for men with nonmalignant, systemic diseases: A descriptive study. *J Androl.* 2002; **23**: 71-75. (レベル3)
- 63) Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Fahmy I, Kamal A, Tawab NA, Amin YM. Fertilization and pregnancy rates after intracytoplasmic sperm injection using ejaculate semen and surgically retrieved sperm. *Fertil Steril.* 1997; **68**: 108-111. (レベル3)
- 64) Vine MF, Margolin BH, Morrison HI, Hulka BS. Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1994; **61**: 35-43. (レベル3)
- 65) Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadonienė J, *et al.* A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003; **349** (1): 36-44. (レベル1B)
- 66) Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruyard M, Ducreux JP, *et al.* Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008; **359** (26): 2790-2803. (レベル1B)
- 67) De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, *et al.* Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005; **52** (8): 2461-2469. (レベル1B)
- 68) Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, *et al.* Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007; **356** (4): 348-359. (レベル1B)
- 69) Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA, *et al.* Treatment of aspergillosis: clinical practice

guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46(3): 327-360.

70) Gallin JI, Alling DW, Malech HL, Wesley R, Koziol D, Marciano B, *et al.* Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med.* 2003; 348(24): 2416-2422. (レベル1B)

4.5 再燃時の治療法

近年、AAVにおいて生命予後の改善がみられている。それに伴い、寛解後の再燃が臨床的な問題となってきた^{1,3)}。しかしながら、これまで、わが国における再燃率、

危険因子とその管理について十分なエビデンスはない。本節では再燃判定のグローバルな基準と、再燃時の治療法について述べる。

4.5.1 再燃の判定

現時点では、活動性血管炎を原因とする臓器障害が再びあるいは新たに出現することにより再燃と判定する。この際、症例により症状、検査所見が異なるため、注意深い観察が必要である。下記に示すように、重症あるいは軽症の再燃に分類する報告もある^{4,5)}。

(1) 重症再燃は、血管炎による症状として以下に示す障害の一つが再びあるいは新たに出現した状態と定義する。

- 3カ月以内の血清Crの30%を超える上昇あるいはCCrの25%を超える低下、または活動性巣状壊死性糸球体腎炎(血尿再発あるいは予測できない血清Crの上昇では腎生検が推奨される)
- 臨床的、画像上、気管支内視鏡検査における肺泡出血または肉芽腫の出現(診断できない異常陰影には肺生検が推奨される)
- 視力障害(眼窩内肉芽腫の増大や視神経血管炎)
- 重大な声門下あるいは気管支狭窄
- 脳動脈の血管炎を示唆する脳MRIにおける新たな多発性病変
- 運動神経の多発性単神経炎
- 胃小腸の出血と穿孔

(2) 軽症再燃は、血管炎による症状として以下に示す障害の一つが再びあるいは新たに出現した状態と定義する。

- ENT(鼻出血、痂皮形成、疼痛、新たな難聴、内視鏡検査により判明した活動性鼻腔潰瘍と増殖性腫瘤)
- 口腔内潰瘍
- 皮疹・発疹

- 筋肉痛、関節痛、関節炎

- 上強膜炎、強膜炎

- 画像変化の有無に関わらない呼吸器症状(咳嗽、喘鳴音、息切れ)

JMAAVにおけるMPO-ANCA関連血管炎48症例の18カ月の解析では、寛解導入された42症例中8症例が、寛解導入後30週以内に再燃をきたした(再燃率19.0%)。8例中7例は再寛解に達したが、1例は感染症により死亡した。また、厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班が実施したRPGN 1,772例の全国アンケート調査では、MPO-ANCA関連血管炎の再燃率は17.4%に対し、PR3-ANCA関連血管炎の再燃率は25.9%に達している。

一方、米国ならびにフランスのコホート研究において、AAVの寛解後の再燃率はそれぞれ42%、54%と記載されている^{1,3)}。このうち、PR3-ANCA陽性例、上気道または肺病変を有する症例に再燃が多いことが示されている。さらに、再燃により、末期腎不全への進展のリスクは4.7倍増大する。寛解による治療中止例の検討では、再燃率とCYの治療期間とは関連が乏しいことが示されている⁵⁾。

再燃の予測も重要な問題である。再燃を予知する検査として、血清ANCA値の経時的モニターの重要性を示唆する報告が出されているが、いまだ議論がある。Wonらは、19例のAAVの寛解期において、4倍以上のANCA抗体価上昇を認めた21回のうち、免疫抑制療法を強化した11回ではその後の再燃率が18%であったのに対し、強化しなかった10回では全例で1年以内に再燃したことを報告

している⁶⁾。有村らは、MPO-ANCA再陽性化時に再燃徴候を認めなかった18回に対し、免疫抑制療法を強化した4回はいずれもANCA陰性化したのに対し、強化しなかった14回のうち4回は自然陰性化した⁶⁾が、陽性が持続した10回のうち8回が再燃したことを報告している⁷⁾。以

上の結果から、寛解時期のANCA再陽性化に加え、持続的にANCA値が上昇傾向にあるときは再燃を疑い、病勢の変化に注意する。さらに、WGにおいて、年齢、c-ANCA陽性、心病変合併例が寛解後の再燃の危険因子とする報告もある⁸⁾。

4.5.2 再燃時の治療

目下のところ、再燃時の治療に関して、わが国では明確な基準はない。これまで、再燃した場合、CY、AZA、MTX、PSL投与量を寛解導入期の投与量に戻すことが示されている⁹⁾。わが国で頻度が高いMPO-ANCA陽性例では再燃率が高く、特に治療を早く中止すると再燃する例がある¹⁰⁻¹²⁾。そのため、臨床的に再燃予防のため長期間の免疫抑制療法を要するのが現状である¹⁰⁾【推奨度A】。

BSR/BHPRガイドラインでは、重症な再燃に対しては、寛解導入時と同様に、CY、PSL 30 mg/日までの増量にて治療し、ステロイドパルス療法、血漿交換療法も考慮すると記載されている¹³⁾。一方、軽症な再燃では、PSL 30 mg/日までの増量とその後の減量、症例に応じて免疫抑制薬の併用が記載されている¹³⁾。また、血管炎症状の再燃時には、免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin ; IVIG)¹⁴⁻¹⁶⁾、血漿交換治療^{12,17,18)}の追加も考慮する【推奨度C】。さらに、AAV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 (rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis ; RAVE) 試験では、WGの再燃例に対して、rituximabの有用性が示されている¹⁹⁾【推奨度A】。EULARガイドラインでは、AAVを含む血管炎症候群の再燃時の治療法として、IVIG、15-デオキシスパーガリン (15-deoxyspergualin ; 15-DSG)、抗胸腺細胞グロブリン (anti-thymocyte globulin ; ATG)、infliximab (インフリキシマブ)、rituximabの投与量、期間を示している²⁰⁾。

一方、長期間の免疫抑制療法は、治療に伴う種々の副作用 (感染、骨合併症など) を生じやすい。ことに、ANCA陽性例は高齢者に多く、臨床的には重要な課題である²¹⁾。なお、免疫抑制薬の追加時には、活動性の感染症の併発を否定することが必須である。特に、WGは上気道、肺に二次性感染症を起こしやすいので、細菌感染症対策を十分に行う必要がある⁹⁾。

文 献

- 1) Hogan SL, Falk RJ, Chin H, *et al.* Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med.* 2005; **143**: 621-631.
- 2) Koyama A, Yamagata K, Makino H, *et al.* A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol.* 2009; **13**: 633-650.
- 3) Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, *et al.* Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum.* 2008; **58**: 2908-2918.
- 4) Kallenberg CG, Tervaert JW, Stegeman CA. Criteria for disease activity in Wegener's granulomatosis: a requirement for longitudinal clinical studies. *APMIS* 1990; **19**: 37-39.
- 5) Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, *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**: 605-617.
- 6) Han WK, Choi HK, Roth RM, *et al.* Serial ANCA titers: useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int.* 2003; **63**: 1079-1085.
- 7) 有村義宏, 川嶋聡子, 吉原 堅. ANCA関連血管炎とRPGN. 日腎会誌. 2009; **51**: 88-93.
- 8) Pierrot-Deseilligny Despujol C, Pouchot J, Pagnoux C, *et al.* Predictors at diagnosis of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission. *Rheumatology (Oxford).* 2010; **49** (11):2181-2190.
- 9) 橋本博史. 難治性血管炎の診療マニュアル. 難治性血管炎に関する調査研究班. 2002
- 10) De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, *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. (レベル1B)

- 11) Nakabayashi K, Arimura Y, Yoshihara K, *et al.* Classification of clinical subtypes, patients survival, kidney prognosis, and relapse in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: a single-center experience. *Mod Rheumatol.* 2009; **19**: 420-426.
- 12) Yamagata K, Hirayama K, Mase K, *et al.* Apheresis for MPO-ANCA-associated RPGN-indications and efficacy: lessons learned from Japan nationwide survey of RPGN. *J Clin Apher.* 2005; **20**: 244-251. (レベル3)
- 13) Lapraik C, Watts R, Bacon P, *et al.* BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology.* 2007; **46**: 1-11.
- 14) 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**: c35-42. (レベル3)
- 15) Jayne DR, Chapel H, Adu D, *et al.* Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJMed.* 2000; **93**: 433-439. (レベル2A)
- 16) Muso E, Ito-Ihara T, Ono T, *et al.* Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2004; **57**: S17-18. (レベル3)
- 17) Hasegawa M, Ohashi A, Kabutan N, *et al.* Cytapheresis for the treatment of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: a pilot study of 21 patients. *Ther Apher Dial.* 2006; **10**: 412-418. (レベル3)
- 18) Hasegawa M, Watanabe A, Takahashi H, *et al.* Treatment with cytapheresis for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis and its effect on anti-inflammatory factors. *Ther Apher Dial.* 2005; **9**: 297-302. (レベル3)
- 19) Stone JH, Merkel PA, Spiera R, *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; **363**: 221-232. (レベル1B)
- 20) 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.
- 21) Watters RA, Scott DG, Jayne DR, *et al.* Renal vasculitis in Japan and the UK-are there differences in epidemiology and clinical phenotypes? *Nephrol Dial Transplant.* 2008; **23**: 3743-3745.

4.6 難治性症例に対する新たな治療法

AAVに対する治療として高用量GCと免疫抑制薬の併用療法が積極的に用いられるようになり、その予後は著しく改善した。しかし、標準治療に抵抗性を示したり、副作用

用で使用ができない症例が依然として存在する。それらの難治性症例に対する新たな治療法が開発されてきた。以下にグローバルな現状と日本の現状を述べる。

4.6.1 グローバルな現状

EULARガイドライン¹⁾では、最大用量の標準療法に対して抵抗性をもつ寛解導入困難例や再燃例における新たな治療法として、IVIg、infliximab、rituximab、15-DSG、ATG、MMFなどのいずれかを、専門施設における臨床試験に参加することでの使用を勧めている【推奨度C】。本項ではそれらについて述べる。

A. IVIG

Jayneら²⁾が1991年、7人のAAV患者に対してIVIgを実施し、その有効性を示唆する報告を行って以来、種々の施設においてIVIgが試みられてきた³⁻⁸⁾。これら大部分の

報告はいわゆるオープンラベル試験であり、エビデンスに乏しかった。これに対して、Jayneらは2000年に、WG 24例、MPA 10例の症例を対象とし、0.4 g/kg/日で5日間連続投与するIVIgの二重盲検RCTを行い、プラセボの35%に対して実薬群で85%と有意な寛解が認められたと報告している⁶⁾。

BSR/BHPRのガイドライン⁹⁾ではこのRCTに加え、1996年のJayneらの報告⁴⁾や2006年のIto-Iharaらの報告⁸⁾を引用し、IVIgを難治性の病態を有する患者や、合併する感染症や非常に重篤な状態にある場合、さらに妊娠などの理由によって既存の治療が行えない症例に対する治療法として推奨している【推奨度B】。

一方、EULARのガイドラインでは、標準治療の最大用

量を用いても寛解を導入できなかつたり、再燃する症例に対する新たな治療法の一つとしてIVIgが取り上げられている。IVIgの有効性を示唆する報告として、2000年のJayneら⁶⁾の報告や2004年のMusoら⁷⁾の報告があり、【推奨度C】の治療として評価されている¹⁾。

投与量は総量2 g/kgを5日間で点滴するが、(0.4 g/kg/日で5日間連続投与)、その際、治療を開始する前に血清中の免疫グロブリン濃度を測定し、選択的なIgA欠損を認める症例ではアナフィラキシーショックの誘発、また高度な高 γ グロブリン血症を認めている症例では過粘稠度症候群に留意する必要があることを喚起している。

B. infliximab

AAVの病態にはTNF- α が中心的な役割を担っていると考えられており、infliximabをはじめとする抗TNF療法の有用性を示唆する基礎的研究がある。実際の臨床においても、2004年までにWGを中心としたAAVにおけるオープンパイロット試験が4件報告されている¹⁰⁻¹³⁾。これらの試験をまとめると、AAV計54例中、WG 35例とMPA 16例が含まれていた。54例中37例は標準的免疫抑制療法で寛解導入できない難治例であり、従来の免疫抑制療法に加えinfliximab 3～5 mg/kgを0、2、6、以後4～8週ごとに投与された。これにより43例(80%)が寛解導入され、28例(52%)で長期寛解が得られた。安全性については6例(11%)に感染症、2例(3.7%)に死亡例を認め、死因は血管炎による肺出血とCYによる骨髄抑制時に合併した気管支肺炎によるものであった。

それらに基づき、EULARガイドラインでは、最大容量の標準療法に対して抵抗性をもつ寛解導入困難例や再燃例における治療法の一つとして、infliximabを含む新たな治療法の臨床試験に参加することでの使用を推奨している【推奨度C】。また、BSR/BSHRガイドライン⁹⁾においても、infliximabは難治性AAVに対する使用、寛解導入時の他剤との併用により、GC減量の可能性が示唆されている【推奨度B】。

しかし、最近のWGを中心とするAAVの前向き臨床試験⁴⁾ではinfliximab(5 mg/kg)投与によるBVASの有意

な改善を認めず、抗核抗体や抗ds-DNA抗体を伴うループス様症候群、血管炎、心不全死などの重篤なAEのため試験は途中で中止された。一方、Marcouxらは関節リウマチなどに対する抗TNF療法により、39例の抗TNF療法誘因性の血管炎を認めたと報告しており、必ずしもAAVに対する抗TNF療法有用性を支持しているとはいえない。

抗TNF療法の一つであるetanerceptについては、WGについてRCT(WGET)が行われたが、etanerceptは維持療法には無効であり、悪性腫瘍の増加を認めたと報告している。これについてはinfliximabが抗TNF- α モノクローナル抗体であるのに対し、etanerceptは可溶性TNF受容体であり、作用機序の相違が原因と考えられている。

同じ抗TNF抗体であるadalimumab(アダリムマブ)において、従来のGCとCYの併用療法にadalimumabを併用することでAAVの寛解導入までの期間を短縮できたとする報告¹⁵⁾もあり、今後のさらなる検討が期待される。

以上より、AAVに対する抗TNF療法の有効性、安全性は現時点で確立しているとはいえない。

C. rituximab

B細胞を枯渇させるrituximab療法は、難治性血管炎に対して寛解を導入し、それを維持することが期待できる新たな治療法である¹⁶⁾。さらに、rituximabを投与することで、感染症のリスクを増加させることなく、免疫抑制薬を中止することやGCを減量・中止することが可能であるとされている。

rituximabは、難治性の血管炎や従来の治療薬が禁忌のため使用できない血管炎の治療として検討される可能性がある【推奨度B】。難治性あるいは再燃性の血管炎に対して、これまでに行われた五つの非ランダム化試験では、46例中42例(91%)で6カ月以内に寛解に達した¹⁶⁻²⁰⁾【推奨度C】。

血管炎に対するrituximabの検討が二つの大規模なRCT[RAVE²¹⁾およびAAV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(rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis; RITUXVAS²²⁾)、いずれも【推奨度B】]で行

われた。これら二つのRCTは、AAV患者における寛解導入療法としてrituximabとCYを比較したもので、2010年7月にその結果が公表された。

ここでは、難治性血管炎症例に対する新たな治療法としてrituximabのグローバルな現状について、五つの非ランダム化試験^{16,20)}のまとめと二つのRCTについて概説する。

五つの非ランダム化試験

対象患者はGCやCYで効果不十分な症例、CYが禁忌となる症例、治療の中止後に繰り返し再燃する症例であった。治療プロトコルとして、体表面積あたり375 mgのrituximab (375 mg/m²)を週1回、計4回(1、8、15、22日後)行った。評価方法としてBVAS、末梢血B細胞およびANCAの測定がなされた。完全寛解はBVAS = 0で新たな血管炎症状の出現や増悪がない状態、部分寛解は1臓器に疾患活動性が持続する状態とした。

(1) 有効性

- 疾患活動性： 五つの非ランダム化試験では、rituximab投与後、ほとんどの症例で完全寛解あるいは部分寛解を到達した。完全寛解率が85.4%、部分寛解以上では95.8%であった。一方、rituximabの効果が認められなかった症例は2例(4.1%)であった^{16,20)}。具体的に、臓器障害に対する効果例は、肺陰影の改善、腎機能の改善、下肢壊疽の進展阻止、上肢末梢神経障害の改善、関節炎の消失、強膜炎の改善などが認められた¹⁸⁾。腎機能の改善は、血清Crの低下、CCrの上昇、蛋白尿の減少、赤血球円柱を伴う尿潜血の消失を認めた。さらに、血液透析を離脱できた症例も報告されている¹⁶⁾。
- 末梢血B細胞： 末梢血のB細胞はrituximab投与開始後、1～4週間以内にすべての症例で検出されなくなった。その後、6～9カ月後に末梢血B細胞は回復し始め、12カ月～15カ月でrituximab投与前のレベルまで回復した。再燃した難治性血管炎の症例では、早期(4～6カ月)からB細胞が回復していたが、rituximabの再投与により、再びB細胞は検出されなくなり、活動性も低下したとの報告がある²⁰⁾。
- ANCA titer： 多くの症例でANCA titerはrituximab投与後、B細胞の消失とともに低下した。しかし、全例が陰性化するとは限らない。また、B細胞の回復に伴い

ANCA titerは再上昇する症例と陰性のまま持続する症例が報告されている^{16,20)}。一般的に、臨床症状の改善とANCA titerの低下は比較的相関するとされているが、臨床症状が改善したにも関わらず蛍光抗体法で測定したANCA (IF-ANCA) が陽性であった報告もあり¹⁸⁾、ANCA titerと疾患活動性の関連には、十分な注意が必要である。

- CRPおよび赤血球沈降速度(erythrocyte sedimentation rate: ESR)： rituximab投与後、6カ月でCRPおよびESRは有意に低下することが報告されている^{16,18,20)}。
- 免疫グロブリン： 血清IgG、IgA、IgMはrituximab投与前後で明らかな変化は認められなかった。このため、rituximabによる治療は感染症のリスクを軽減できると考えられる^{16,18,20)}。
- GCの減量： rituximab投与後、すべての症例でGCの減量が可能であった。また、rituximab投与6カ月後には、原疾患の再燃なくGCを中止できる可能性も報告されている。Keoghらは、GC療法中止後、9例中2例で再燃を認めたと報告している¹⁶⁾。
- 再燃： 五つの非ランダム化試験の報告では、rituximab投与後9例(18.8%)で再燃を認めた。再燃までの期間は、7～24カ月で、再燃の多くは、rituximab投与前と同部位の臓器障害であった。さらに、再燃例では、全例で再燃時にB細胞の回復を認めた。しかし、B細胞が回復後も再燃しない症例も多く、両者は必ずしも相関しない。また、観察期間が3年程度と比較的短期間であるため、再燃率や寛解維持に対する評価はさらなる追跡調査が必要である^{16,18,20)}。

(2) AE

rituximab投与におけるAEとしては、投与時反応(infusion reaction)や感染症の報告が多い。投与時反応に関しては、併用するGCやrituximab投与前の前処置薬にて副作用を軽減できる可能性がある¹⁹⁾。これまでの報告によると投与時反応は、初回投与時が多く、発熱や悪寒、嘔気などの症状を認める^{19,20)}。しかし、rituximabの投与を中止する必要はなく、短時間作用型のGCの投与にてrituximabの投与は継続可能である。

また感染症では、呼吸器感染症(細菌性気管支炎、ウイルス性上気道炎、細菌性・ウイルス性肺炎など)やヘルペ

スウィルス感染症、脊椎骨髄炎に伴うMRSA（メチリリン耐性黄色ブドウ球菌）敗血症などが報告されている¹⁶⁾。感染症の多くは、広域スペクトラム抗生剤や抗ウイルス薬にて治療される。

その他のAEとしては、血小板減少や高血圧、血管浮腫などの報告がある¹⁶⁾。また、五つの非ランダム化試験においてrituximabの再投与後に効果が減弱した症例はないが、報告例が少ないためヒト抗キメラ抗体(human anti-chimeric antibody; HACA)の存在は常に念頭においておく必要がある。

二つのRCT

(1) RAVE

米国では、AAV患者に対する寛解導入療法としてrituximabの有効性と安全性についてCYと比較検討が行われた²¹⁾。このRCTでは、ANCA陽性のWGまたはMPA患者197名を対象に、rituximab投与群とCY（またはAZA）治療群（コントロール群）で治療開始後、6カ月の結果で評価された。この試験では血清Crが4.0 mg/dL以上あるいは人工呼吸器管理中の症例は除外された。

治療開始後6カ月における完全寛解率は、rituximab投与群で64%、コントロール群で53%であった。また、再燃例に対する寛解率はrituximab投与群で67%、コントロール群で42%であった。rituximabはAAVの寛解導入療法において経口CYとほぼ同等であり、さらに再燃例に対してはCYよりも優れている可能性があるとしている。

(2) RITUXVAS

EUVASは、rituximabにおける治療効果と重篤なAE率を評価するために、腎障害を有しAAVと新たに診断された44症例に対する寛解導入療法について検討した²²⁾。このRCTは、rituximab投与群とIVCY投与後AZAで3～6カ月治療を継続した群（コントロール群）で行われた。平均年齢は68歳で、平均GFRは18 mL/分/1.73 m²であった。12カ月の観察期間で、rituximab投与群の76%、コントロール群の82%が寛解を維持でき、両群間で統計学的に有意差は認められなかった。重篤なAEはrituximab群で42%、IVCY群で36%と有意差は認められなかった。死亡率はrituximab群、コントロール群ともに18%であった。重篤なAAV症例に対してrituximab

を基本とした治療法はIVCYと同等に高い寛解率を示したが、早期の重篤なAEの減少とは関連しなかったと結論づけている。

D. MMF

(1) 寛解導入療法におけるMMF【推奨度C】

MMFのAAVに対する治療に関しては唯一のRCTが報告されている²³⁾。この試験では、腎病変を伴ったAAVと診断された35人(MPA = 34、WG = 1)を寛解導入治療のためにGC併用下にMMF投与群($n = 18$)とCY投与群($n = 17$)に割りつけた。6カ月後までに寛解導入を達成したのは、MMF群が18人中14人(77%)であったのに対し、CY群では13人中8人(61%)であった。AEおよび6カ月後の腎機能には群間で有意差がなかった。この試験は、寛解導入に対しMMFがCYと同等の効果をもつことを示すが、CYの使用量が他の研究と比べて少ないことや、CY群では多くの離脱者が出たことなど、いくつかの限界が指摘されている。しかし、中国人症例であり大部分がMPAであることは、わが国の疾患プロファイルに近いという点で大きな示唆を与える試験である。

非ランダム化試験については数多くの報告がある。Joyらの試験²⁴⁾では6カ月後に7/12(58%)しか寛解導入されなかったと報告されている。Stassenら²⁵⁾は、難治性AAV 32症例をMMF(2 g/日) + PSL(1 mg/kg/日)で治療開始し2.2カ月後、25/32(78%)が完全寛解、6/32(19%)が部分寛解導入したと報告した。また、MMFによる維持療法では59%の患者が12カ月(中央値)で再燃したと報告し、CY抵抗性AAVにPSLとMMFの組合せが有効であるとした。

このようにMMFには急性期病変を抑制することができるようであるが、現時点でのデータだけではMMFの寛解導入に対する効果を支持するのには不十分である。現在MMFをCYと比較したRCT(MYMYC試験)が患者をリクルート中であり、寛解導入療法におけるMMFの効果と安全性がさらに評価されることであろう。

(2) 寛解維持療法におけるMMF【推奨度C】

2004年、Langfordらは、14名のWGでCYとGCによ

る標準治療後のMMFの寛解維持効果を調べた²⁶⁾が、高率の再燃率(43.8%、平均10カ月)であった。しかし、この研究ではステロイド離脱までの平均期間が8カ月と短期間であった。

2006年、KoukoulakiらによるAAV 51症例の後ろ向き試験²⁷⁾では、29症例が寛解維持療法を受け14/29(48%)が平均20カ月の経過観察で再燃した。また、別の22症例では再燃に対する寛解導入にMMFを用い、その後もMMFで寛解を維持した。このうち、19/22(86%)は寛解を達成したが、9名は経過観察中に再燃した。この試験におけるMMFの平均使用量は1.6g/日であった。

2008年、Kazderovaらは、後ろ向き試験²⁸⁾でAAVによる糸球体腎炎を有する34症例において蛋白尿と血清Crを疾患活動性の指標に、寛解導入あるいは維持療法としてMMFを用いた試験を報告している。MMFは大部分の患者において再燃予防に有効であったが、消化管の副作用を主とするAEによる治療の離脱が高率に起きた。MMFに耐用性を示した症例においては、腎機能は安定化し蛋白尿は大多数の患者で減少していた。

2010年、MMFの寛解維持における有効性と安全性を評価することを狙いとした、血管炎における寛解維持のためのミコフェノールによるランダム化試験(the international mycophenolate protocol to reduce outbreaks of vasculitides randomized trial; IMPROVE)の結果が公表された²⁹⁾。オープンラベル試験ではあるがAAVに対する寛解維持療法の比較試験としてはこれまでで最も大規模かつ長期間(観察期間中央値39カ月)のRCTである。CYとGCによる標準的治療により寛解導入されたAAV 156症例(MPA 56名、WG 100名)をMMF投与群とAZA投与群に割りつけて比較したところ、AEには有意差はなかったものの、MMF群はAZA群より有意に再燃率が高かった。この結果から、難治性症例を除きMMFはAAVに対する寛解維持療法としては第1選択にはならないと結論された。

(3) 腎機能障害患者におけるMMF療法【推奨度C】

MMFは腎機能障害を有する症例では副作用が出現しやすく注意して使用する必要がある(表4.20)。2009年、Iatrouら³⁰⁾は腎機能障害を有した22名のAAV患者(MPA = 16、WG = 4、RLV = 1、CSS = 1)に対し、6カ月の

標準治療後、GCは中止しMMF単独治療(平均1.5g/日を18カ月間)へ移行した。その結果、再燃31.6%(21.5カ月)、透析依存 3/22(14%)であったが、BVAS、Cr、蛋白尿、血尿、ANCA改善を19/22(86%)に認め、18カ月間は19名全員が腎機能を維持し、さらにそのうち16名(84%)は42カ月間の長期にわたり腎機能を維持した。副作用は軽微で耐用性があった。このように、18カ月間再燃を予防し腎機能と全身所見を安定化したという結果から、MMFは中等度から重度の腎機能障害を有するAAV患者の寛解維持療法にきわめて有効であることを示した。この報告は、RCTではないものの、MPA症例が多数を占める報告であり、わが国のAAV治療方針に大きく示唆を与えるものである。

Haubitzら³¹⁾は末期腎不全患者におけるMMFの耐用性を報告している。5名のAAVによる末期腎不全患者に対し、最短17カ月のCYによる治療を行ったのち、寛解維持療法としてMMF 1g/日から開始した。うち4例では重度の貧血をきたし、1例で白血球減少を認めた。消化管症状が頻発したため用量を減量あるいは投与を中止した。3例では長期投与が可能であったが、使用量は1g/日を超えなかった。以上から、MMFはAAVの寛解維持療法としてもきわめて有望な薬剤であることが示唆されるが、末期腎不全を伴う患者においては消化器副作用や骨髄毒性を生じやすいため、1g/日以下の少量投与が安全であり、同時に副作用の注意深い観察が必要である。詳細については、2010年Hiemstraらの総説³²⁾を参照されたい。

E. その他の新たな治療法

EULARガイドラインでは、その他の新たな治療法として、15-DSG、ATG、抗CD52抗体を紹介している。また、末梢血幹細胞移植も試みられている。

(1) 15-DSG【推奨度C】

15-DSGは*Bacillus laterosporus*菌の天然産生物である spergualin (スパーガリン) の合成アナログで、1981年、竹内ら³⁵⁾により、ニワトリ胚線維芽細胞のRous肉腫ウイルスによる形質転換を阻害する天然物質をスクリーニングする過程で培養濾過液から発見された。1999年、堀田

表4.20 AAV患者におけるMMF療法

報告者(報告年)	対象	治療内容	観察期間	結果
Hu(2008) ²³⁾	n=35(MPA=34、WG=1) 軽度の腎機能障害を有する症例 中国人	導入 RCT GC併用下にMMF投与群とCY 投与群に割りつけ	6カ月	MMF群18人中14人は6カ月後には寛 解、CY群では13人中8人が寛解。完全 寛解78%
Stassen (2007) ²⁵⁾	n=32 CYによる治療に抵抗性(中央値 6年間の治療歴、4回の再燃)	導入 MMF 1,000 mg×2+PSL 1 mg/kg	19 カ月	完全寛解78%、部分寛解19% 再燃率59%(中央値12カ月) 再燃なく生存16カ月 軽微な消化管副作用と感染は頻発
Joy(2005) ²⁴⁾	n=12(WG=7、MPA=2、 壊死性半月体形成性糸球体腎炎 =2、CSS=1) 前向き研究 再燃性あるいは難治性	導入	12 カ月	完全寛解50%、部分寛解25%
Yalcindag (2008) ³³⁾	n=5 眼病変	導入 MMF 2 g/日	36 カ月	完全寛解100% GC減量効果(PSL 27 mgから7 mgへ 減量)
Langford (2004) ²⁶⁾	n=14	維持	18 カ月	再燃率43%(10カ月) CYによる標準寛解導入後MMFによる寛 解維持期の再燃が6/14
Koukoulaki (2006) ²⁷⁾	n=51 後ろ向き研究	導入、維持 MMFの平均使用量は1.6 g/日	24 カ月	維持療法:14/29(48%)が平均20カ月の 経過観察で再燃 再燃に対する寛解導入および維持:19/22 は寛解を達成したが、9名は経過観察中に 再燃 MMFの平均使用量は1.6 g/日
Kazderova (2008) ²⁸⁾	n=34 WG 68% AAVによる腎炎 後ろ向き研究	導入、維持 2 g/日で開始し、1 g/日まで減 量	11.5 カ月	改善あるいは症状安定73% Crは安定化し蛋白尿減少、再燃予防に有 効であったが、消化管の副作用を主とす るAEにより6か月までに11人(32%)の 患者が離脱
Hiemstra (2010) ²⁹⁾	n=156(MPA=56、WG=100) オープンラベルRCT (IMPROVE試験)	維持 CYとGCによる寛解導入後に MMF(初期量2,000 mg/日)群 とAZA(初期2 mg/kg/日)群 に割りつけて比較	39 カ月	再燃率:MMF 42/76(55%) vs AZA 30/80(38%) AE:MMF 8/76(11%) vs AZA 13/80 (16%) AEに有意差はなく再燃はMMF群が有意 に高率 寛解維持療法としてMMFはAZAに劣る と結論
Iatrou (2009) ³⁰⁾	n=22(MPA=16、WG=4、 RLV=1、CSS=1) 腎機能障害を有したAAV	維持 6カ月の標準治療後 PSLは中止しMMF単独治療 1.5 g/日 18カ月間へ移行 副作用は軽微で耐用性あり	42 カ月	再燃率32%(21.5カ月) 透析依存 3/22 BVAS、Cr、蛋白尿、血尿、ANCA改善 19/22 19名全員18カ月間腎機能維持16/19は 42カ月間腎機能維持
Haubitz (2002) ³¹⁾	n=5 末期腎不全	維持 MMF 1 g/日より開始		消化管症状により 1 g/日まで減量40%、中止20% MMF治療継続60%
Nowack (1999) ³⁴⁾	n=11(MPA=2、WG=9)	維持 標準的寛解維持療法(CY 2 mg/kg/日+経口GC 1 mg/kg 3カ月以上)に続き、MMF 2 g/ 日と低用量経口GCとによる寛 解維持	15 カ月	再燃率9% 腎機能維持、蛋白尿、BVASが改善 観察期間が短く再燃の評価は難しい

ら³⁶⁾は、半月体形成性糸球体腎炎の患者4名に対して、低
用量の15-DSG(0.25~0.5 mg/kg 1時間経静脈投与28
日間)による良好な治療効果を報告した。

これまで二つのオープンラベル試験では、再燃性WG
症例の70~95%に寛解導入効果が認められており、7患
者を含む長期投与による一つの症例報告では寛解維持効果

が報告されている。以下にその概要を記載する(表4.21)。

短期使用による寛解導入効果【推奨度C】

2003年、Birckら³⁷⁾は15-DSGのAAVに対する有効性と耐用性を評価するために、標準的免疫抑制薬に抵抗性の活動性WG($n=19$)とMPA($n=1$)症例に対し、オープンラベル多施設共同研究を施行した。15-DSG(0.5 mg/kg/日)をWBC(白血球数) $<3,000/\mu\text{L}$ となるまで2~3週間続け、その後WBC $>4,000/\mu\text{L}$ に回復するまで休薬するというサイクルを、6サイクル繰り返した。この試験では、ステロイドを除く免疫抑制薬は使用しなかった。その結果、15-DSG治療による疾患改善は70%の患者でみられた。また、副作用である白血球減少はサイクルの中で定期的に観察されたが一過性であり、死亡や敗血症に至る例はなかった。呼吸器に軽~中等度の感染を認めたが、適切な治療により回復した。

また、2009年Flossmannら³⁸⁾は、多国間の多施設前向きオープンラベル試験で、活動性の難治性WG 44例に対し15-DSGを0.5 mg/kg/日の自己皮下注射により21日間投与して7日間wash outするサイクルを6サイクル(6カ月間)繰り返した。WBC $<4,000/\mu\text{L}$ となったら早期にサイクルを中止した。6サイクルの治療後はAZAを開始しさらに6カ月間経過観察した。その結果、96%が部分寛解以上の効果を認め、BVASは中央値12から2まで改善し、45%の患者で完全寛解した。PSLは20 mg/日から8 mg/

日へ減量が可能であった。しかし、寛解導入後43%で再燃(平均170日)した。治療と関連した重篤なAEは53%で生じ、その多くは白血球減少によるものであった。以上のように15-DSGは6カ月間の投与により難治性あるいは再燃性WG症例において高率に寛解導入を実現しPSLの減量を可能とした。AEは頻発したが治療の中止に至る例はまれであった。

長期使用による寛解導入および寛解維持【推奨度C】

15-DSG長期投与による寛解導入および維持効果に関する報告は、2005年Schmittらによる報告と、2010年Flossmannらによる報告がある(表4.21)。

Schmittら³⁹⁾は、難治性WGの7例に対し、WBC $<3,000/\mu\text{L}$ となるまで2~3週間続け、その後WBC $>4,000/\mu\text{L}$ に回復するまで休薬するという方法で、全例の寛解導入および維持に成功している。しかし、15-DSG投与を中断した場合には高率に再燃した。

Flossmannら⁴⁰⁾は、15-DSGの長期治療(治療期間中央値6.8カ月)により、再燃性および難治性WGの11例において6/11(55%)が7.7カ月後に寛解を達成したと報告した。2/11(18%)が15-DSG投与中に再燃したが、他の患者では15-DSG投与中は寛解が維持され、BVAS中央値は開始時10から投与終了時には3に低下し、PSL投与量は20 mgから10 mgに減量できた。しかし、7/8(88%)が15-DSG中断後に再燃した。

表4.21 AAV患者における15-DSG療法

報告者(報告年)	対象	治療内容	観察期間	結果
Birck(2003) ³⁷⁾	$n=20$ (MPA=1 WG=19) 標準治療抵抗性:短期	15-DSG 0.5 mg/kg/日 2-3週間 × 6サイクル 寛解導入	6カ月	完全寛解30% 部分寛解40%
Flossmann(2009) ³⁸⁾	$n=44$ 難治性、再燃性 WG(BVAS >4)	15-DSG 0.5 mg/kg/日 3週間 × 6サイクル その後AZAで6カ月 経過観察 寛解導入	12カ月	完全寛解45% 部分寛解50% 再燃43% AE53% BVAS 12から2へ改善
Schmitt(2005) ³⁹⁾	$n=7$ 標準治療抵抗性:長期	15-DSG 0.5 mg/kg/日 2-3週間 × 6サイクル WBC $<3,000/\mu\text{L}$ となるまで2-3週間続け、その後WBC $>4,000/\mu\text{L}$ に回復するまで休薬、寛解維持	26.5カ月 平均	完全寛解71% 部分寛解29%
Flossmann(2010) ⁴⁰⁾	$n=11$ 難治性、再燃性 WG	15-DSG 0.5 mg/kg/日 3週間で1サイクルとしてWBC $>4,000/\mu\text{L}$ を保ちながら繰り返す長期投与 寛解導入、維持	6.8カ月 (中央値)	寛解55% 再燃(投与中)18% 15-DSG中止で88% 再燃

以上から、15-DSGは再燃性および難治性WGの寛解導入および維持療法として有望な薬剤でありPSLの減量に寄与するが、白血球数をモニターしながら使用する必要があり、また休薬により再燃するという問題点がある。今後15-DSGのAAV治療における有効性を確立するためには、RCTが必要である。

(2) ATG【推奨度C】

ATGは活性化リンパ球の表面抗原に対するポリクローナル抗体であり、急速にリンパ球を除去することにより自己免疫誘発性の炎症に効果を発揮する⁴¹⁾。1995年には、難治性WG症例5人中4人の患者での良好な成績が報告された⁴²⁾のに端を発し、2004年EUVASはSOLUTION protocol (prospectively studied ATG in an open, multicenter protocol) を策定し、標準治療に難治性のWG症例におけるATGの効果を検証している⁴³⁾(表4.22)。

副作用として発熱や悪寒はほとんどの例に認められるものの、他の副作用は少数例である。しかし、感染症に対しては特に注意を要し、細菌、真菌、およびサイトメガロウイルスなどのウイルス感染に対して予防薬の投与が必要である。感染が否定できない症例や、肺出血を伴う場合など感染症に罹患しやすい症例は他の治療法を考慮すべきである。また、肺水腫を起こすことがあるので体液過剰である場合は十分な体液管理が必要である。いまだRCTは施行されていないが、ATGは難治性血管炎症例に対し有望な寛解導入療法であることが示唆される。

(3) 抗CD52抗体【推奨度C】

CAMPATH-1H[alemtuzumab(アテムツズマブ)]は、遺伝子工学的にラットIgGの超可変領域をヒトIgG骨格に

組み込むことによって得られたCD52に対するラットモノクローナルヒト化抗体である。CD52抗原はヒトリンパ球、マクロファージ、単球上に特異的に発現するため、CAMPATH-1Hはリンパ球とマクロファージを免疫学的に除去する。1990年にMathiesonら⁴⁵⁾はCAMPATH-1Hとラット抗CD4モノクローナル抗体との併用によって難治性のAAV患者を寛解に導いたと報告した。その後Lockwoodらは、少数例での報告であるが、CAMPATH-1Hをラット抗CD4モノクローナル抗体との併用で、難治性のMPA⁴⁶⁾とWG⁴⁷⁾を高率に寛解に導いている。Walshらは1991～1999年の間に難治性・再燃性のAAV患者71名に対し、PSLを10 mg/日まで減量して他の免疫抑制薬は中止したうえでCAMPATH-1Hを投与するというプロトコールによる臨床試験を施行し、良好な治療成績を報告した⁴⁸⁾(表4.23)。これまでの治療成績からCAMPATH-1Hは難治性のAAVを高率に寛解導入することができ、代替的寛解導入療法として遜色ないが、再燃や感染症を主とするAEは頻発する。また、甲状腺疾患はCAMPATH-1Hの晩期合併症として認識されつつある。

(4) 末梢血幹細胞移植【推奨度C】

自家末梢血幹細胞移植は難治性AAVの治療選択肢の一つである。Kotterら⁴⁹⁾はWG、CSS/AGAの各1例に対する自家末梢血幹細胞移植を施行し有効性を報告し、特にWGの症例は6年間という長期の寛解維持を達成している。また、日本の塚本ら⁵⁰⁾は、1例のWGに対して自家末梢血幹細胞移植を行い肉芽腫の改善を報告した。移植前治療(conditioning)は、高用量CYを用い、幹細胞の動員はCYと顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte-colony

表4.22 AAV患者におけるATG療法

報告者(報告年)	対象	治療内容、AE	結果
Schmitt (2004) ⁴³⁾	n=15 難治性WG オープンラベル試験、 前向き研究、非対照研究 (SOLUTION)	2.5 mg/kg (経中心静脈ある いはcaliber vein投与) ウサギ抗ヒトATG抗体 (thymoglobulin) 5/15 感染症 2/15 血清病	完全寛解 4/15 (27%) 部分寛解 9/15 (60%) 再燃 7/13 平均8.4カ月 6/13は再燃なし平均22.3カ月 2/15 死亡(肺病変) 平均観察期間 21.8カ月
Hagen (1995) ⁴²⁾	n=5 標準治療に難治性WG	寛解導入	部分寛解 4/5 AE 悪寒、発熱 2/5 血清病
Lukas (1998) ⁴⁴⁾	n=1 MPA(肺腎症候群) 血液透析施行	ステロイドパルス、CY後 ATG 3 mg/kg/日 10日間	完全寛解 入院時血液透析施行(Cr 690 μmol/L)したが9日間で離脱 6週間後にはCr 192 μmol/Lに改善 観察期間 4カ月

表4.23 AAV患者における抗CD52抗体(CAMPATH-1H)療法

報告者(報告年)	対象	治療内容	結果
Mathieson(1990) ⁴⁵⁾	n=1	2 mg × 8日間(抗CD4抗体と併用)	寛解導入に成功
Lockwood(1993) ⁴⁶⁾	n=2(難治性MPA=2)	寛解導入 2 mg × 8日間(抗CD4と併用) 12 mg × 5日間(抗CD4抗体と併用)	2例ともに寛解導入に成功 1例は42カ月間寛解維持 1例は3回再燃
Lockwood(1996) ⁴⁷⁾	n=6(WG=6) 標準治療に6カ月以上抵抗性	CAMPATH-1Hを40 mg/日×10日まで 抗CD4抗体との併用	寛解導入100% 4/6は再燃だが本治療で治癒 ステロイドは2カ月以内に10 mgまで減量、4/6では6カ月で中止 3年後5/6は健康
Walsh(2008) ⁴⁸⁾	n=71 他治療に抵抗性、再燃性、難治性 42%腎機能障害あり(8%血液透析) 18%集中治療室 MPA=11% WG=89%	PSL 10 mg/日で継続し、他の免疫抑制薬は中止 CAMPATH-1Hを連日静注 4-10-40-40-40 mg(計134 mg)	85%が臨床的寛解 60%が再燃(9.2カ月) 31/71死亡(中央値106カ月) 1991年から1999年の観察で40/71生存、28/71寛解、7/71慢性化 再燃:5/71 末期腎不全 AE:28/71(39%)感染、3/71(4%)悪性腫瘍、8/71(11%)甲状腺疾患

stimulating factor; G-CSF) 投与により誘導し、CD34陽性細胞を選択することにより純化するという方法を採用している。WGの症例において寛解導入および維持期においても、ANCA titerは高値を推移することは興味深い。

おもな副作用は末梢血幹細胞移植後5～7カ月後に起こるヘルペスウイルス、EBウイルス、サイトメガロウイルスなどの再活性化である。

4.6.2 日本での現状

A. IVIG

わが国ではMPAのRPGN症例を対象とし、通常治療前に単独でIVIGのみを使用する期間を設け、その後少量のステロイド後療法を12症例に施行し、その経過が報告された⁸⁾。5日間のIVIG治療後約1週間の時点で、BVAS、CRP、WBCの有意な低下を認め、Cr値も続いていた上昇が停止した。さらに、各種炎症性サイトカインのうちTNF- α は有意に低下した。後療法のもの3カ月の時点で、再燃は1例、腎死が1例あったが死亡例はなく、また重篤な感染症の発症もみえていない【推奨度C】。

さらに、この症例を含む全国でのIVIG治療例30例の集計を行ったが、上記症例を含む20症例が標準治療前に単独IVIG療法を施行しており、炎症所見が軽減し、後療法を経て6カ月時点で、腎死が全国平均に比し有意に少なく、重篤感染症発症が皆無であることが確認された⁷⁾。以

上の所見はMPAに対するIVIG治療の初期治療への補助療法としての有効性と安全性および予後改善性を示唆するものであった【推奨度C】。その後、わが国でRPGNを呈する比較的軽症のMPAへのRCTが計画されたが、BVASについては、1カ月時点で有意にIVIGが抑制力を示していたが、腎機能低下抑制作用としては、GC治療への上乗せ効果は確認に至らなかった。

一方、AGA/CSSにおいては、多発性単神経炎に対するIVIG療法の有効性のエビデンスが最近明らかとなり⁵¹⁾【推奨度B】、2010年1月に保険適応が認められた。原則としてPSL換算で40 mg/日を4週間以上投与しても神経症状の改善がみられない症例に、400 mg/kg/日で5日間連続投与し、その効果が減弱し再度投与する際は少なくとも4週間以上間隔をあけることが求められている。また実施に際しては、高分子タンパク質である免疫グロブリン製剤は水分負荷となりやすいことから、5 gを約2時間程度かけて投与し、特に心拡大のある症例や心拍出量低下例では、