

血管炎 治療総論  
～ANCA関連血管炎～

膠原病・リウマチ内科 岡秀樹

## 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis

Sharon A. Chung,<sup>1</sup> Carol A. Langford,<sup>2</sup> Mehrdad Maz,<sup>3</sup> Andy Abril,<sup>4</sup> Mark Gorelik,<sup>5</sup> Gordon Guyatt,<sup>6</sup> Amy M. Archer,<sup>7</sup> Doyt L. Conn,<sup>8</sup> Kathy A. Full,<sup>9</sup> Peter C. Grayson,<sup>10</sup> Maria F. Ibarra,<sup>11</sup> Lisa F. Imundo,<sup>5</sup> Susan Kim,<sup>1</sup> Peter A. Merkel,<sup>12</sup> Rennie L. Rhee,<sup>12</sup> Philip Seo,<sup>13</sup> John H. Stone,<sup>14</sup> Sangeeta Sule,<sup>15</sup> Robert P. Sundel,<sup>16</sup> Omar I. Vitobaldi,<sup>17</sup> Ann Warner,<sup>18</sup> Kevin Byram,<sup>19</sup> Anisha B. Dua,<sup>7</sup> Nedaa Husainat,<sup>20</sup> Karen E. James,<sup>21</sup> Mohamad A. Kalot,<sup>22</sup> Yih Chang Lin,<sup>23</sup> Jason M. Springer,<sup>3</sup> Marat Turgunbaev,<sup>24</sup> Alexandra Villa-Forte,<sup>2</sup> Amy S. Turner,<sup>24</sup> and Reem A. Mustafa<sup>25</sup>

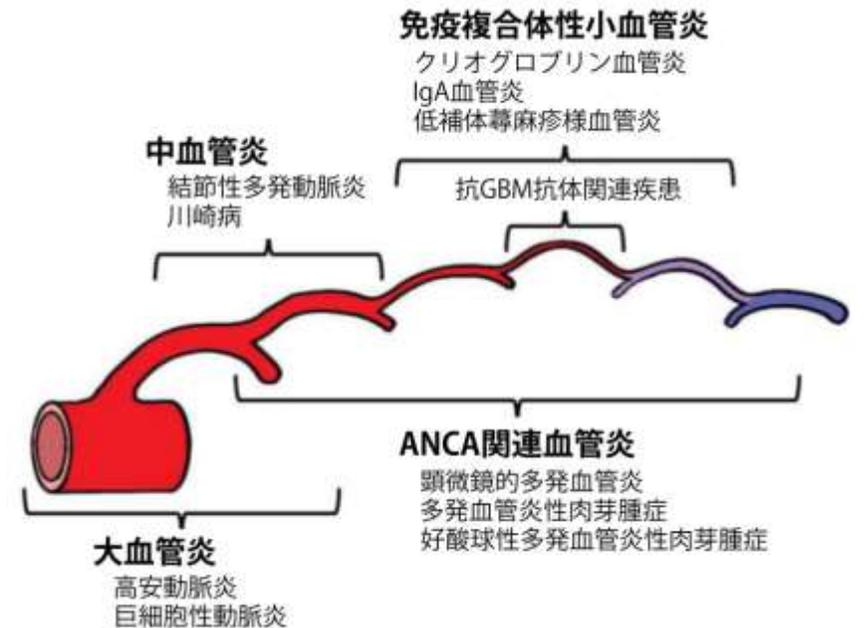
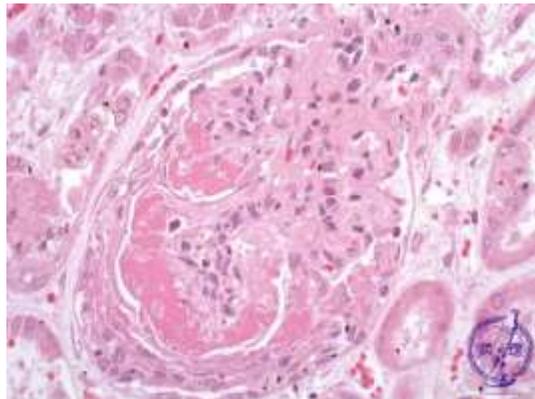
### Recommendation

## EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update

Bernhard Hellmich,<sup>1</sup> Beatriz Sanchez-Alamo,<sup>2</sup> Jan H Schirmer,<sup>3</sup> Alvis Berti,<sup>4,5</sup> Daniel Blockmans,<sup>6</sup> Maria C Cid,<sup>7</sup> Julia U Holle,<sup>8</sup> Nicole Hollinger,<sup>1</sup> Omer Karadag,<sup>9</sup> Andreas Kronbichler,<sup>10,11</sup> Mark A Little,<sup>12</sup> Raashid A Luqmani,<sup>13</sup> Alfred Mahr,<sup>14</sup> Peter A Merkel,<sup>15</sup> Aladdin J Mohammad,<sup>11,16</sup> Sara Monti,<sup>17,18</sup> Chetan B Mukhtyar,<sup>19</sup> Jacek Musial,<sup>20</sup> Fiona Price-Kuehne,<sup>11</sup> Mårten Segelmark,<sup>21</sup> Y K Onno Teng,<sup>22</sup> Benjamin Terrier,<sup>23</sup> Gunnar Tomasson,<sup>24,25</sup> Augusto Vaglio,<sup>26</sup> Dimitrios Vassilopoulos,<sup>27</sup> Peter Verhoeven,<sup>28</sup> David Jayne<sup>11</sup>

# 血管炎

- ①どの径の血管か(大血管, 中血管, 小血管)
- ②どこの臓器に障害があるか
- ③初発, 再発
- ④寛解導入, 維持療法



# 生命や臓器を脅かす症状/重症

## 生命や臓器を脅かさない症状/非重症

### 生命や臓器を脅かす症状/重症

- 糸球体腎炎
- 肺胞出血
- 中枢神経症状
- 後眼窩病変
- 心臓病変
- 腸管病変
- 多発単神経炎

### 生命や臓器を脅かさない症状/非重症

- 骨破壊や軟骨障害を伴わない鼻・副鼻腔病変
- 嗅覚異常
- 難聴
- 筋炎
- 非空洞性の肺結節
- 強膜炎

# 生命や臓器を脅かす症状/重症

## 寛解導入

### ● EULAR

新規発症の場合は、ステロイド+リツキシマブ (RTX)/シクロホスファミド (CYC)

再燃の場合は、ステロイド+リツキシマブ (RTX) >シクロホスファミド (CYC)

### ● ACR

ステロイド+リツキシマブ(RTX) > シクロホスファミド (CYC)

再燃の場合, RTX使用ならCYC, CYC使用ならRTX.

- 2つのRTC (RAVE trial, RITUXVAS)で、寛解導入時のRTXはCYCと比べて有効性は劣らない。
- 再燃患者では、6カ月後、12か月後の寛解率がCYCよりRTXで高かった。
- CYCは生殖機能への影響や発癌性の懸念あり。

# 生命や臓器を脅かさない症状/非重症

## 寛解導入

### ● EULAR

ステロイド+RTX > メトトレキサート (MTX), セルセプト (MMF) > CYC.

### ● ACR

ステロイド+メトトレキサート (MTX) > RTX, MMF, アザチオプリン (AZA) > CYC

- 生命や臓器を脅かさない症状/非重症において, RTXと他薬剤を比較したRCTはない.
- RTXの使用は, 重症と比較しても有効性や安全性に差はない.
- ステロイドの減量効果がある.

※非重症の寛解導入では, RTXかMTXの使用で意見が分かれています.

# 維持療法

## ● EULAR

RTX/CYCで寛解導入後は, RTX > AZA or MTX > MMFを推奨.

## ● ACR

RTX/CYCで寛解導入後は, RTX > AZA or MTX > MMFを条件付きで推奨.

- RTXは500mgを6カ月毎に投与するfixedを勧める.
- 再燃する場合は, 1gに増量するか, 4カ月ごとに短縮.
- AZAとMTXの低用量での使用は再発率と関連,
- MMFはAZAと比較して再発率が高い.

# 維持療法の期間

## ● EULAR

寛解導入後の24-48カ月は治療継続を行うことを推奨.

再発リスクが高い場合は, より長い期間治療継続を行い, 患者ごとに考慮する.

## ● ACR

言及なし.

- GPA, PR3-ANCA陽性, ANCA陽転化などは再発と関連.
- RTX投与後のB細胞の再増殖も再発と関連.
- RTXを18カ月以上投与した場合は, 18カ月で中止した場合を比較して再発率が低い.
- AZAは4年間継続した方が, 2年間で中止した場合を比較して再発率が低い.

# ステロイド投与量

## ● EULAR

体重に応じて50-75mgで開始, 4-5カ月目までに5mg/日を目指す.

## ● ACR

寛解導入時には, パルスか高用量が選択される.

以降はstandard doseよりreduced doseを推奨.

- Reduced doseは, 重篤な感染症の減少に寄与し, 末期腎不全や死亡率に差はない.
- 再燃症例でも, RTX+0.5mg/kg or 1mg/kgで有効性に差はなかった.
- 寛解導入時に0.5mg/kgで開始した試験では, 1mg/kgと有効性は劣らず, 有害事象を減らしたが全例には適応できない. 生命や臓器を脅かさない症例では個別に検討.
- 初回にパルスや高用量を選択すると有効性に差はないが, 感染症が増える.

Table 4 Glucocorticoid dosing (mg/day, prednisolone equivalent) with rituximab or cyclophosphamide-based regimens for remission induction in GPA or MPA according to the PEXIVAS Study<sup>41</sup>

Weeks	Body weight (kg)		
	<50	50-75	>75
1*	50	60	75
2	25	30	40
3-4	20	25	30
5-6	15	20	25
7-8	12.5	15	20
9-10	10	12.5	15
11-12	7.5	10	12.5
13-14	6	7.5	10
15-18	5	5	7.5
19-52	5	5	5
>52	Individual taper	Individual taper	Individual taper

# Avacopan (C5a受容体阻害薬)

- **EULAR**

ステロイド減量効果あり, 寛解導入時にRTX/CYCと併用を考慮.

- **ACR**

ADVOCATE study以前に作成.

- 寛解導入時にRTX/CYCの標準治療にAvacopan群(原則GCs free)とreduced GCs群で寛解率を比較. 26週時点での寛解率に差はなく, 有害事象や感染症の発生率も同等. 特に腎炎合併例には腎機能の回復が良好であった.
- ステロイドの副作用や感染症のリスクが高い場合, 腎炎で急速に腎機能が悪化している場合などにAvacopanの使用を考慮する.

# 血漿交換(PE)

## ● EULAR

腎炎でクレアチニン3.41mg/dL以上ならPE追加を考慮できる。  
肺胞出血合併例には習慣的なPE追加は推奨しない。

## ● ACR

腎炎合併例に習慣的なPE追加は条件付きで推奨しない。  
肺胞出血合併例にPE追加は条件付きで推奨しない。

- 肺胞出血合併例にPEを追加しても死亡率や寛解率に差はない。
- 活動性の腎炎にPE追加は, 1年後の末期腎不全を, クレアチニン>5.68mg/dL群で6.25人に1人防げる。
- しかし, 1年後の重篤な感染症はPEを施行した14人に1人の割合で認める。

# 低ガンマグロブリン血症

## ● EULAR

RTXの投与前に免疫グロブリン濃度を測定することを推奨.

## ● ACR

RTXを寛解維持で投与中に,繰り返す感染と低 $\gamma$ グロブリン(IgG < 3g)を認めれば $\gamma$ グロブリンの補充を条件付きで推奨.

- RTX投与を36カ月続けると, 21%に低ガンマグロブリン(IgG < 5g/L)を認める.
- ワクチン反応の低下があれば補充を検討.

# PCP予防

## ● EULAR

RTX/CYC+PSL $\geq$ 30mgを4週間以上投与するならPCP予防でST合剤を推奨.

## ● ACR

IVCY,RTXが投与されていればPCP予防は条件付きで推奨.

- PSL $\geq$ 20mg or 30mg, MTX, AZA, MMF併用時にPCP予防を行う.
- PSL $\leq$ 15mgでPCP予防の中止を検討.
- CYCは最終投与から3ヵ月, RTXは6ヵ月までPCP予防は継続.

# まとめ

- 初発・再燃の寛解導入と維持でRTXの使用を強調
- 軽症でもRTXを使用
- 維持療法のRTXは6カ月毎の固定投与
- ステロイド減量の期間と用量を明確化
- Avacopanの追加
- 糸球体腎炎での血漿交換の適応
- ガンマグロブリンの測定