

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

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

2023年5月9日

膠原病・リウマチ内科

岡秀樹

2016からの主な変更点

- 用語の定義.
- 臓器または生命を脅かす有無に関わらず, 寛解導入にはRTXを推奨.
- 維持療法にもRTXを推奨, 寛解維持期間も48カ月に延長.
- ステロイドの初期投与量と減量のレジメンを明記.
- アバコパン.
- 血漿交換: 糸球体腎炎では血清Cre値の引き下げ.
- EGPAでの臓器または生命を脅かす寛解導入にRTXの言及(REOVAS trial).
- EGPAで臓器または生命を脅かさない寛解導入にはPSL単剤を推奨.
- PCP予防の開始と中止基準を明記.

◆ EULAR consensus definition

- **Active disease** : 活動性のあるAAVの典型的な徴候・症状・その他の特徴(糸球体腎炎・肺結節など)を存在する.
- **Remission** : 免疫抑制薬の有無に関わらず, 活動性のあるAAVの典型的な徴候・症状・その他の特徴が存在しない.
- **Sustained remission** : 免疫抑制療法の有無に関わらず, 定められた期間内に活動性AAVの典型的な徴候・症状・その他の特徴が存在しない.
- **Response** : 疾患活動性スコアが50%以上低下し, 新しい病変がない.
- **Relapse** : 寛解期間の後に, active AAVの再発.
- **Refractory** : 標準的な導入療法を行った後, 活動性AAVの徴候・症状・その他の特徴に変化がない, または悪化した. 原因に臓器障害, 感染症, 治療の副作用, 併存疾患を除外する.

- ❑ non severeでも, organ-threateningもしくはlife-threatening な病変を認めることもあり undertreatment につながる.
- ❑ severeやnon severeの表現は用いず, organ-threateningもしくはlife-threateningを引き続き採用.

生命や臓器を脅かす症状

生命や臓器を脅かさない症状

生命や臓器を脅かす症状

- 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

- 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

◆Overarching principles

- A：有効性, 安全性, コストを考慮し, 患者と医師が共有した意思決定に基づく最善の治療を提供すべきである.
- B：患者は, AAVの影響, 予後, 重要な危険な症状, 治療(治療に関連する合併症を含む)に焦点を当てた教育を受けるべきである.
- C：患者は, 治療に関連する副作用や合併症について定期的にスクリーニングを受けるべきである.
- D：AAVは, まれで不均一な, 生命や臓器を脅かす可能性のある疾患のため, 血管炎の専門知識を持つ専門医がいて, すぐにアクセスできるセンターによる集学的管理が必要となる.

- CYCの使用は膀胱癌のリスク上昇と関連しているため, CYCによる治療を受けたすべての患者は, f/u期間中, 定期的に尿検査を受けるべきである.
- AAV患者の心血管リスクの増加は, 従来の危険因子だけでは説明できず, AAVの疾患活動性と関連.
AAVによる臓器障害やその治療の結果, DM, HTNなどの心血管危険因子の頻度が増加する.
したがって, 血管の炎症を十分にコントロールすると共に, 従来の心血管危険因子のスクリーニングと治療の両方が重要.

Recommendation 1

生検での診断は血管炎の診断を強く支持するものであり, 初発や再発の血管炎が疑われる患者に対して, 診断の確立とさらなる評価のために生検をすることを推奨 (LoE 3b, SoR C).

- Renal risk scoreはESKDの予後情報を与えるが, 病理組織のsubtypeは治療決定の指針としては不十分.
- 腎生検を繰り返すことで, 再発や難治性の疾患活動性による腎障害か他の代替診断と区別できる.
- 組織学的な情報を待つ間, 治療の開始を遅らせるべきではない.
- 上気道生検と経気管支肺生検の診断感度はそれぞれ30%と12%.
- 生検困難な場合は, 代替parameterで診断の裏付けを行う(電気生理学検査, ANCA値, 尿検査, 画像検査など).
- 障害臓器を検出し, 生検可能部位を特定するため画像診断を行うことを推奨.

Recommendation 2

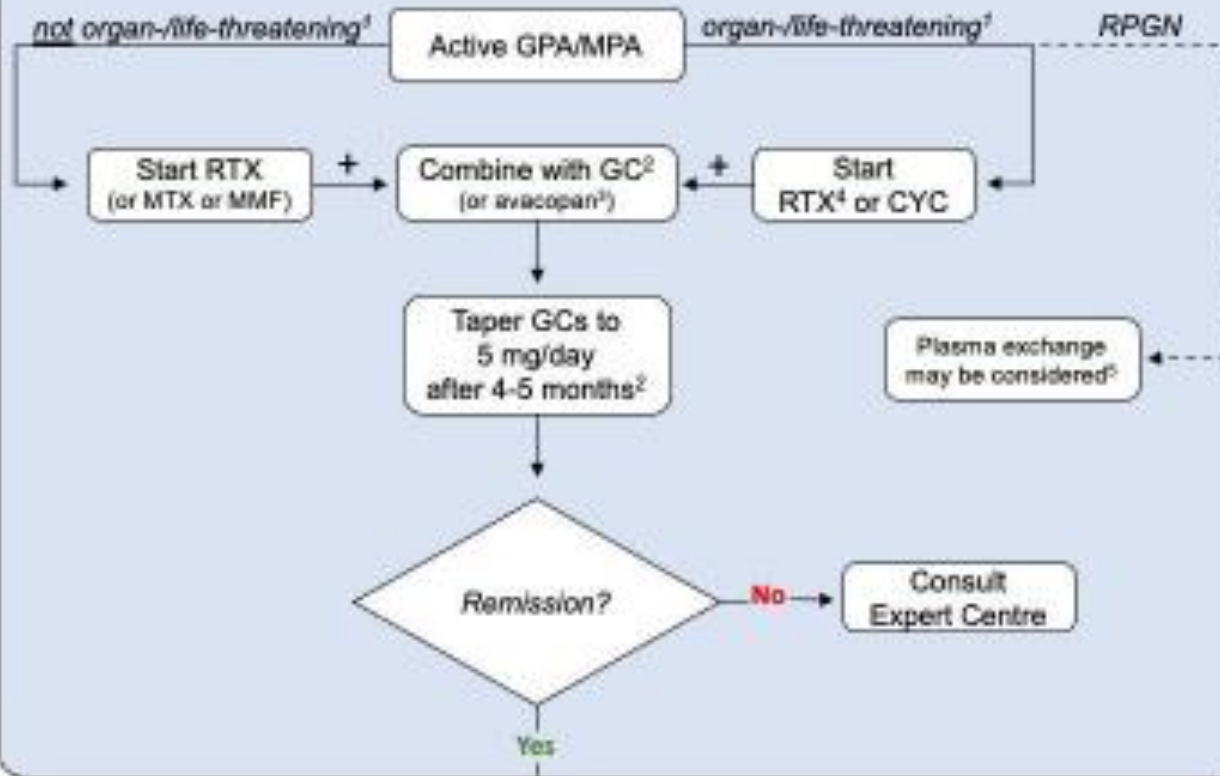
AAVが疑われる患者に, high qualityのAntigen specific assayを用いたPR3/MPO-ANCAの両方を検査することを推奨 (LoE 1a, SoR A).

- ANCAはGPAとMPA患者のほとんどで検出可能で, 診断に寄与する特異的なツールだが, 他の炎症性疾患や感染症, 薬剤でも検出されるためANCAの血清検査だけで診断すべきではない.
- Antigen specific immunoassayは, 間接免疫蛍光法(IIF)よりも診断精度が高い.
- Antigen specific immunoassayが陰性でも, 臨床的に疑わしいなら別の免疫学的測定法やIIFで再検することを推奨.
- 一部の肺もしくは腎限局型のAAVはANCA陰性のため, ANCA陰性でもAAVは除外できない.
- 抗GMB抗体とdouble positiveは腎予後不良のため, 肺腎症候群を疑うなら追加を推奨.
- PR3はGPAの84-85%, MPAの2-27%に検出され, MPOはGPAの16%, MPAの75-97%に検出され, PR3-ANCAとMPO-ANCAの患者は, それぞれ異なる遺伝的背景を持ち, 一部の臨床症状の発現頻度, 再発率, 臨床転帰に違いがある.

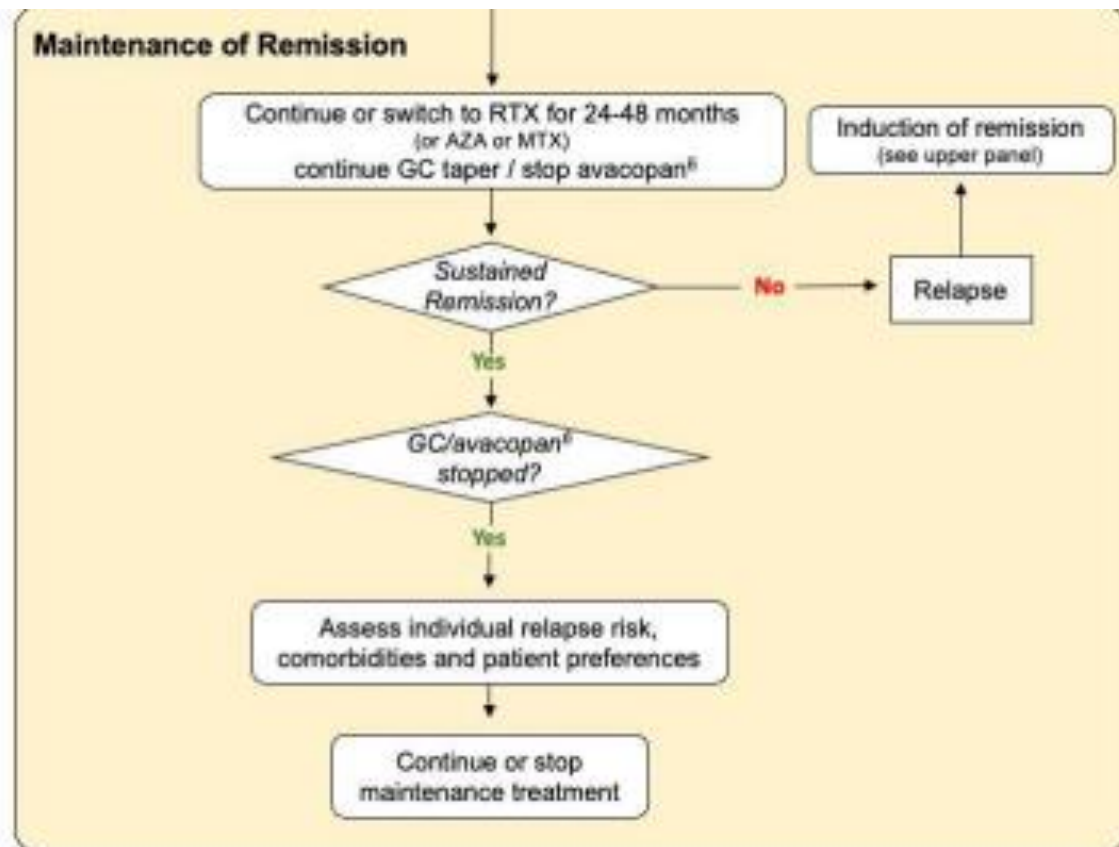
Recommendation 3

- 新規または再発のGPA or MPAでは、臓器または生命を脅かす寛解導入に、GCとRTXまたはCYCのいずれかの併用療法を推奨 (LoE 1a,SoR A).
 - 再発では RTX が望ましい (LoE 2b,SoR B).
-
- 新規発症のGPA or MPAで、RTXは寛解導入でCYCに劣らない(RAVE, RITUXVAS).
 - 再発における6ヶ月と12ヶ月の寛解率はRTXの方が高く、18ヶ月目にはCYCに及ばなかった(RAVE).
 - CYCは卵巣予備能を低下させたり、男性不妊のリスクを高める、膀胱癌、骨髄抑制、骨髄異形成症候群、その他の悪性腫瘍の発生と関連.
 - RTX(375mg/m²/週, 4週)と(1 g/週, 2週)の間で有効性および安全性に関する結果に差はなかった.
 - 重症の腎不全・びまん性肺胞出血(DAH)の転帰は、CYCに対するRTXの非劣勢を証明するには十分な検出力ではなかった(PEXIVUS)ため、タスクフォースのメンバーの中には、この条件ではRTXよりもCYCを好む者もいる.
 - 新規発症のMPA or GPAの寛解導入にMMFがCYCに劣らないことが示されたが、PR3陽性のMMF群で再発率が非常に高くなり、RTXとCYCが忍容できないか禁忌である場合に限られるべき.

Induction of Remission



Maintenance of Remission



Recommendation 4

- 臓器または生命を脅かさないGPA or MPAの寛解導入に, GC+RTX の併用療法を推奨.
 - MTXまたはMMFは, RTXの代替として考慮することができる (LoE 1b,SoR B).
-
- 臓器を脅かさないAAVにRTXと他の薬剤と比較したRCTはない.
 - RAVE試験と最近の試験にその患者群が含まれ, 有効性と安全性は重症群と比較して劣らなかった.
 - MTXとMMFは, 新規発症のみを対象.
 - CYCとMMFを比較した研究では, 2年後と4年後のdisease free survival rateは低い.
 - CYCとMTXを比較した研究では, 寛解達成率が低く再発率が高い.
 - CYC は長期的な合併症があり, 臓器を脅かさない状態では第1選択薬に使用すべきではない.
 - CYCは, RTX, MTX, MMFが使用できない, あるいは効果がない場合に考慮される.

Recommendation 5

GPA or MPAの寛解導入に、体重に応じて経口で50-75mg/日の開始用量を推奨 (LoE 1b, SoR A).

- 表に従いGCを段階的に減量し、4-5ヶ月までにプレドニゾン換算で1日5mgを推奨.
- PEXIVAS 試験では、表の減量レジメンで、最初の6ヶ月のGC曝露量が40%減少し、主要評価項目での優位性はなく、最初の1年間の重篤な感染症が減少.
- LoVAS試験では、RTXと併用にした寛解導入でGCの開始用量を減量群(0.5mg/kg)と標準群(1mg/kg)を比較し、6ヵ月後の寛解率は両群で同等で、重篤な有害事象や感染症の発生頻度は減量群で方が少ない.
- すべての活動性AAVに、寛解導入で0.5mg/kgという低用量GCを使用を推奨するのは時期尚早である.
- 観察研究で、MPパルスを含むGCの初回投与量を多くすると、有効性のメリットはないが、感染症の発生率が高くなる.
- MPパルス療法は、臓器を脅かす重度、特にeGFR \leq 50、またはDAHのいずれかの治療に限定すべき.

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

Recommendation 6

アバコパンは, GCへの曝露を大幅に減らす戦略の1つとして, GPA or MPAの寛解導入にRTX/CYCとの併用が考慮される (LoE 1b, SoR B).

- ADVOCATE試験で, アバコパンと21週までに1mg/kg/日から0に漸減するGCレジメンで26週目までの寛解達成率を比較すると, 同程度で達成し, 52週目までの寛解維持率はGC群より有意.
- 有害事象や感染症の発生率で差はなく, GTIはアバコパン群で低かった.
- 1年以上の長期使用のデータがないため, 長期の使用は推奨できない.
- GC副作用や合併症の悪化が懸念される, もしくは活動性の糸球体腎炎で急速に腎機能が悪化した場合などにアバコパンの使用を推奨.

Recommendation 7

- PLEXは、活動性糸球体腎炎により血清Cre \geq 300 μ mol/L(3.41mg/dL)のGPAまたはMPAの寛解導入療法の一部で考慮することができる。
 - GPAおよびMPAの肺胞出血の治療でPLEXのルーチン使用は推奨されない (LoE 1a, SoR B).
-
- 2016年と比較して、活動性糸球体腎炎に対するPLEXを支持する推奨の強さは低下。
 - 適応を血清Cre 5.68mg/dL \rightarrow 3.41mg/dLに引き下げた。
 - 9つのRCTのメタ分析で、PLEXが全死亡率に影響を与えない。
 - PLEXはESKDのリスクを12ヶ月間低下させ、透析までの期間を延長する可能性があるが、重症感染症のリスクを高める可能性がある。
 - PLEXは、患者とリスクベネフィットを話し合った上で、血清Cre $>$ 300 μ mol/Lの特定のGPAおよびMPAの補助的治療として検討する。
 - SLRと最近のメタ分析では、AAVとDAHにおけるPLEXの臨床的な有用性を示すエビデンスはない。

Recommendation 8

- 寛解導入療法に抵抗性を示すGPAまたはMPAは、疾患の状態と合併症の徹底的な再評価を行い、追加または別の治療法を検討することを推奨。
 - このような患者は、血管炎専門センターと密接に連携して管理するか、または紹介する必要がある。(LoE 5, SoR D).
-
- RTXとCYCの併用は、多くの施設で難治性の臓器または生命を脅かすAAVに使用されているが、このアプローチに関するデータは不足している。
 - 感染症のリスクが高い患者では、IVIgも選択肢。
 - 軽微な症状しか残っていない場合、しばらくGCの投与量上げることは合理的な戦略である。
 - 難治性のGPAまたはMPAの管理に関する試験は、前回の以降発表されていない。

Recommendation 9

- GPAおよびMPAの寛解維持に, RTX or CYCで寛解導入を行った後, RTXによる治療継続を推奨.
 - AZAまたはMTXを代替療法として考慮してもよい (LoE 1b, SoR A).
-
- MAINRITSAN試験とRITAZAREM試験の結果から, 寛解維持療法はRTXを推奨.
 - 特にRTXバイオシミラーが使用できるようになり, コスト面の費用対効果が高い.
 - MAINRITSAN2試験では, バイオマーカーに基づくtailoredは, fixed(9.9%)と比較して, 再発率(17.3%)が高いが, 統計的に差はない. 予想された再発率と観察された再発率が大きく異なるため, tailoredを排除するにはパワー不足である.
 - Task Forceは, 500mgを6ヶ月毎に投与するfixedレジメンを推奨.
 - 500mgの6ヶ月毎のfixedで再発した患者には, 1gの高用量または4ヶ月の短い投与間隔, あるいはその両方を考慮することができる.
 - AZAとMTXは, AAV有効な維持療法薬であり, RTXが禁忌または不適切な場合に使用し, 推奨用量より低い用量は高い再発率と関連.
 - 寛解期の低用量 GCのエビデンスはほとんどないため, 期間と用量は個々の経過, GCの合併症のリスクや有無, 患者の希望を考慮し, 共有の意思決定に基づいて個別に設定.
 - GCの休薬は再発リスクを高めるという質の低いエビデンスがあるが, 質の高い前向き研究がまだない.

Recommendation 10

- GPAおよびMPAの維持療法は、寛解導入後24-48ヵ月間継続することを推奨 (LoE 1a,SoR).
- 再発または再発リスクが高い患者には、より長い治療期間を考慮すべきであるが、患者の希望や免疫抑制を継続するリスクとのバランスを考慮する必要がある (LoE 4,SoR D).
- 3つの試験(MAINRITSAN-3, REMAIN, AZA-ANCA)で維持療法の期間が直接比較されたため、この勧告はそれに応じて変更された。
- 再発リスク
 - GPA
 - PR3-ANCA
 - 臨床的寛解にもかかわらず、ANCA陽性が持続, ANCA陰性から陽性へseroconversion
 - RTX後12ヶ月以内のB細胞再増殖
 - 持続性血尿
 - CYCの累積投与量が少ない
 - CYCの代わりにMTXやMMFを用いた寛解導入療法

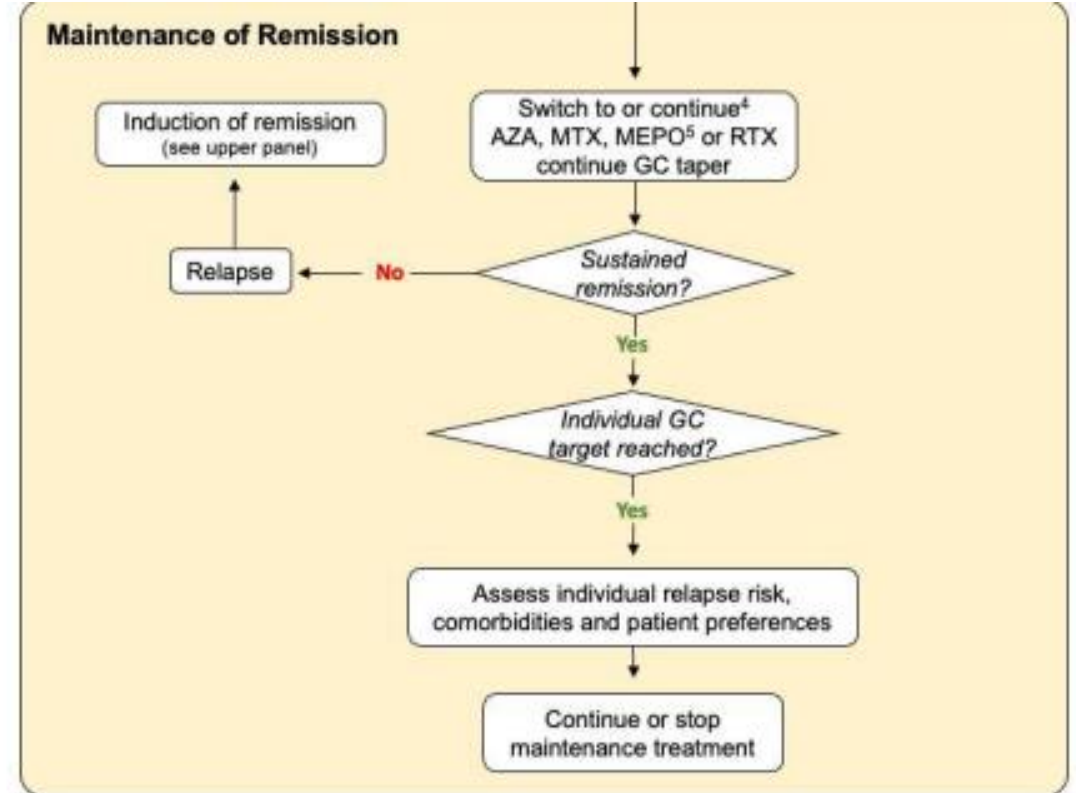
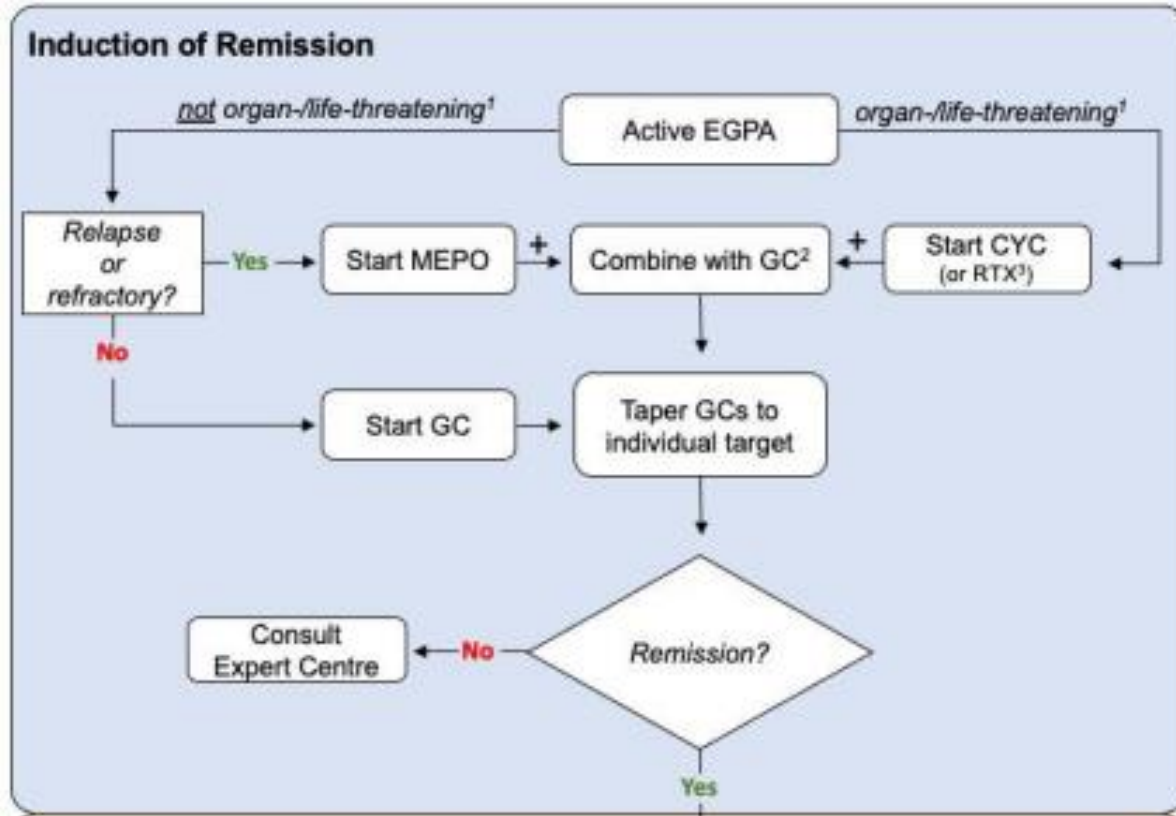
Recommendation 11

- 臓器または生命を脅かす症状を有する新規発症または再発のEGPAの寛解導入には, 高用量GCとCYCの併用療法を推奨.
 - 代替療法として, 高用量GCとRTXの併用療法も可能である. (LoE 2b, SoR B).
-
- EGPAの3つのRCTの結果が報告され, 今回の更新ではEGPAに関するこの勧告を作成.
 - EGPAの予後評価にはFive Factor Scoreを使用, 心臓病変は予後不良.
 - 永続的な臓器障害を防ぐ目的で, 腎臓, 中枢神経系, 末梢神経系, 消化管に重度の障害があればCYCによる治療を考慮.
 - 寛解が得られた場合, CYCを6回投与した後, 維持療法に治療を切り替え, それまでにGC 7.5mg/日に減量することを推奨.
 - 新規または再発のEGPA 105名に, RTXとCYCでの寛解達成率を検証したRCT(REOVAS試験)が行われ, 正式な結果発表を待っている.
 - EGPAの治療でGC漸減を比較した研究はない.

Supplementary Table S2. Protocols for treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

Protocol	Disease and activity stage	Dosing	Level of evidence ⁺	References
Cyclophosphamide-Pulse*. [#]	Life-/organ-threatening (FFS \geq 1); remission induction	600 mg/m ² days 1, 15 and 29, then 500 mg on days 50, 71, 92, 113, 134, and 155	2-b	77
Rituximab*. [#]	Life-/organ-threatening (FFS \geq 1); remission induction	1 g days 1 and 15	2-b	77
Mepolizumab*	No active life-/organ-threatening manifestation (FFS=0)+ relapsing or refractory disease; remission induction and maintenance	300 mg every 4 weeks s.c.	1-b; 4**	78
Azathioprine*. ⁵	Not life-/organ-threatening (FFS=0) for remission induction and all severity stages for maintenance	2 mg/kg/day, maximum 200 mg/day)	2-b [§] (for lack of efficacy)	173 184
Methotrexate*. [#]	Not life-/organ-threatening (FFS=0) for remission induction and all severity stages for maintenance	15-25 mg once weekly orally or sub-cutaneously	2b	186,189
Mycophenolate Mofetil*. [#]	Not life-/organ-threatening (FFS=0) for remission induction and all severity stages for maintenance)	2000-3000 mg/day	4	185
Prednisolone monotherapy	Not life-/organ-threatening (FFS=0) for remission induction and all severity stages for maintenance)	1 mg/kg/day for 3 weeks (maximum 80 mg/day), reduction by 7.5 mg every two weeks until 0.25 mg/kg/day after 3 months, then by 5 mg every 2 weeks until 10 mg/day, then by 1 mg every 3 weeks to the lowest effective dose	2-b [§]	173

EGPA



Recommendation 12

臓器または生命を脅かす症状のない, 新規または再発のEGPAの寛解導入に, GCによる治療を推奨 (LoE 2b, SoR B).

- 予後不良因子を持たないEGPAにGCで治療した場合, 90%以上で寛解するが, 漸減すると再発が多く見られ, 臨床医はGCと他の免疫抑制剤や生物学的製剤を併用することが多い.
- AZAを1年間投与した場合, GC単剤投与と比較して再発リスク, GC累積投与量などに影響を及ぼさなかった.
- 5年以内に全患者の48%が血管炎の再発を経験し, AZAはこのリスクを低減しないことが示された.

Recommendation 13

臓器や生命を脅かさない再発性または難治性のEGPAの寛解導入に, mepolizumabの使用を推奨 (LoE 1b, SoR B).

- MPZは, 生命や臓器を脅かす症状を持つ患者は除外された, 罹病期間が6ヶ月以上の再発性または難治性EGPA 136名を対象としたMIRRA試験で評価され, 主要評価項目を満たした.
- 生命や臓器を脅かす, 新規発症のEGPAの治療にMPZを使用した研究のデータは不足.
- 後ろ向き研究では, omalizumabはMPZより効果が低かった.
- 他のIL-5 受容体阻害剤(reslizumab, benralizumab)は, EGPA を対象とした小規模なオープンラベルパイロット試験で有効性を示したが, RCTのデータはまだない.

Recommendation 14

- 臓器または生命を脅かす症状で寛解導入した後の維持療法は, MTX, AZA, MPZ, RTXによる治療を考慮すべきである (LoE 2b, SoR B).
 - 再燃時に, 臓器または生命を脅かさなない症状の再寛解導入後の再発性EGPAの維持療法に, MPZの治療を推奨 (LoE 1b, SoR A).
-
- 臓器または生命を脅かす症状のないEGPAの寛解維持に他の免疫調節薬の使用を推奨する根拠はほとんどない.
 - 観察研究では, AZA, MPZ, RTXの寛解維持への使用について良好な結果が報告されている.
 - CYCによる寛解導入後1年間, POCYとMTXを比較した試験では, FFS > 1または末梢神経障害のいずれかを有するEGPA 30名のサブグループで, 2つの治療群間で再発率に差は認められなかった.

Recommendation 15

AAVの管理では, ANCAとCD19+B細胞数だけでなく, 臨床的な評価によって, 治療法の変更を決定することを推奨 (LoE 1b, SoR B).

- 寛解維持に関する試験で, ANCAの状態やCD19+B細胞数が再発を予測するには異なる結果が示され, 個々の患者の治療決定には不十分と考えられる.
- AAVは複数の臓器が関与し, 再発が頻繁に起こるため, 定期f/uで構造化された臨床評価を行うことが推奨.
- BVASは, 体系的な方法で治療反応性を記録するために臨床的に有用である.
- AAVやその治療によって生じたdamageは, 不必要に治療を強化することを避けるために, 疾患活動性と区別する必要があり, vasculitis damage indexは, damageと疾患活動性を区別するのに役立つ.

Recommendation 16

RTX投与中のAAV患者では、2次性免疫不全を検出するために、投与前に免疫グロブリンを測定することを推奨 (LoE 1b, SoR B).

- MAINRITSAN-3試験では、GPAまたはMPAにRTXを36ヶ月以上長期投与した場合、21%に低ガンマグロブリン血症(IgG < 5g/L)を認めた.
- RTX後の2次性免疫不全の危険因子, モニタリング, 投与量, 補充療法, 中止などの詳細は, 他のコンセンサスを参照.

Recommendation 17

RTX, CYCおよび/または高用量GCで治療中のAAVに、Pneumocystis jirovecii pneumonia(PJP)およびその他の感染症に対する予防として、T/Sの使用を推奨 (LoE 3b,SoR B).

- RTX治療歴のあるAAV 192名の観察研究で、T/Sの予防的投与は重症感染症の発生頻度が低い(HR 0.30)ことに基づく新しい推奨.
- T/SはPJPのリスクを低減するだけでなく、感染症の全体的なリスクの低減にも関連する.
- 感染症はAAVの寛解導入療法の開始後1年以内の主な死亡原因であるため、CYCまたはRTXを投与されているすべて、および30mg/日以上GCを4週間以上投与する予定の患者に、T/S(800/160mg隔日または400/80mg/日)による感染予防を推奨.
- CYCおよびRTXの効果の推定期間である最終投与後約3カ月、およびB細胞再構成後約6カ月間は本剤を継続することが妥当.
- GC 15mg/日まで漸減した時点でT/Sを中止してもよいが、肺疾患や低 γ グロブリン血症などの他の危険因子がある場合、低用量になるまで継続することを強く考慮.