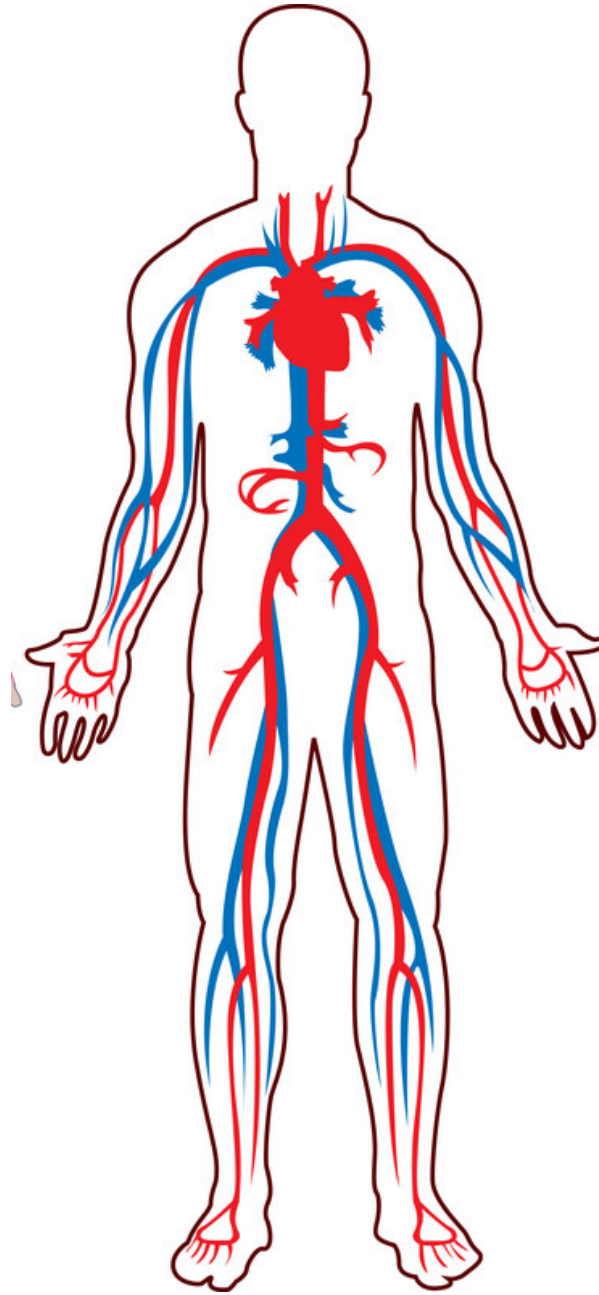


血管炎症候群について

(高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症)

体のすみずみまで
血管はあります

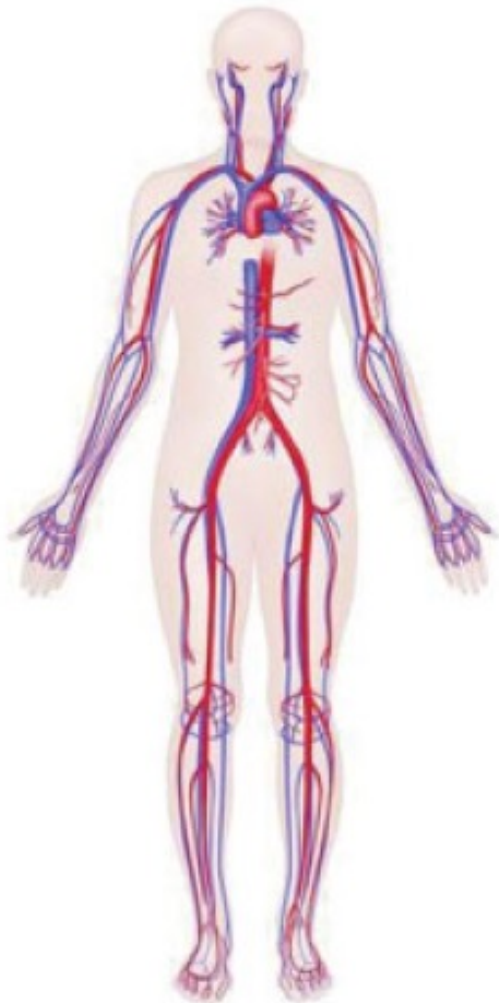


血管炎:血管に炎症が起きる病気

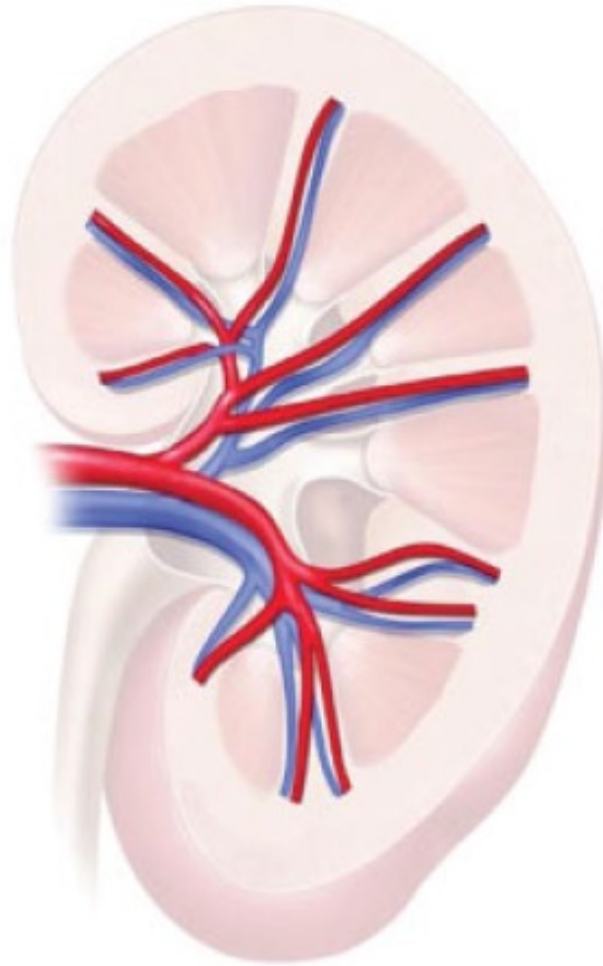
血管が
つまる
やぶれる

血管の大きさを3つに分けます

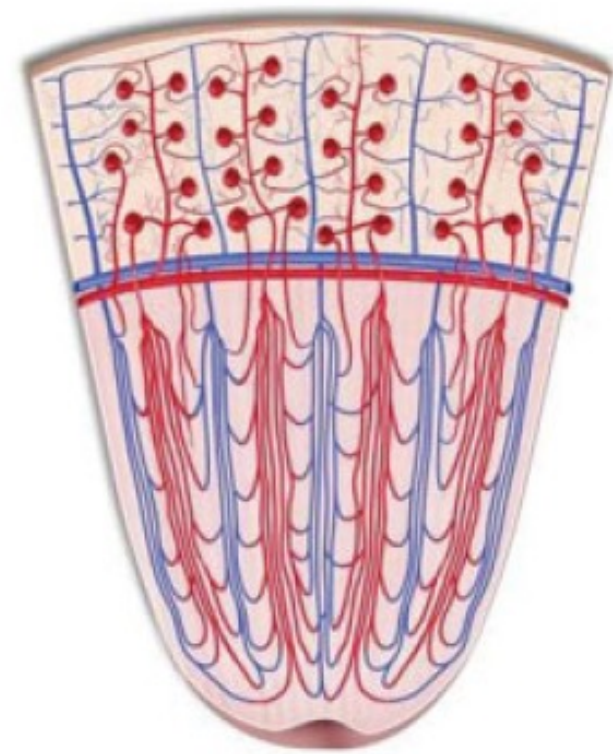
大型血管



中型血管



小型血管



血管炎症候群

免疫複合体性血管炎

- ✓ クリオグロブリン血症性血管炎
- ✓ IgA血管炎
- ✓ 低補体血症性蕁麻疹様血管炎

中型血管炎

- ✓ 結節性多発動脈炎
- ✓ 川崎病

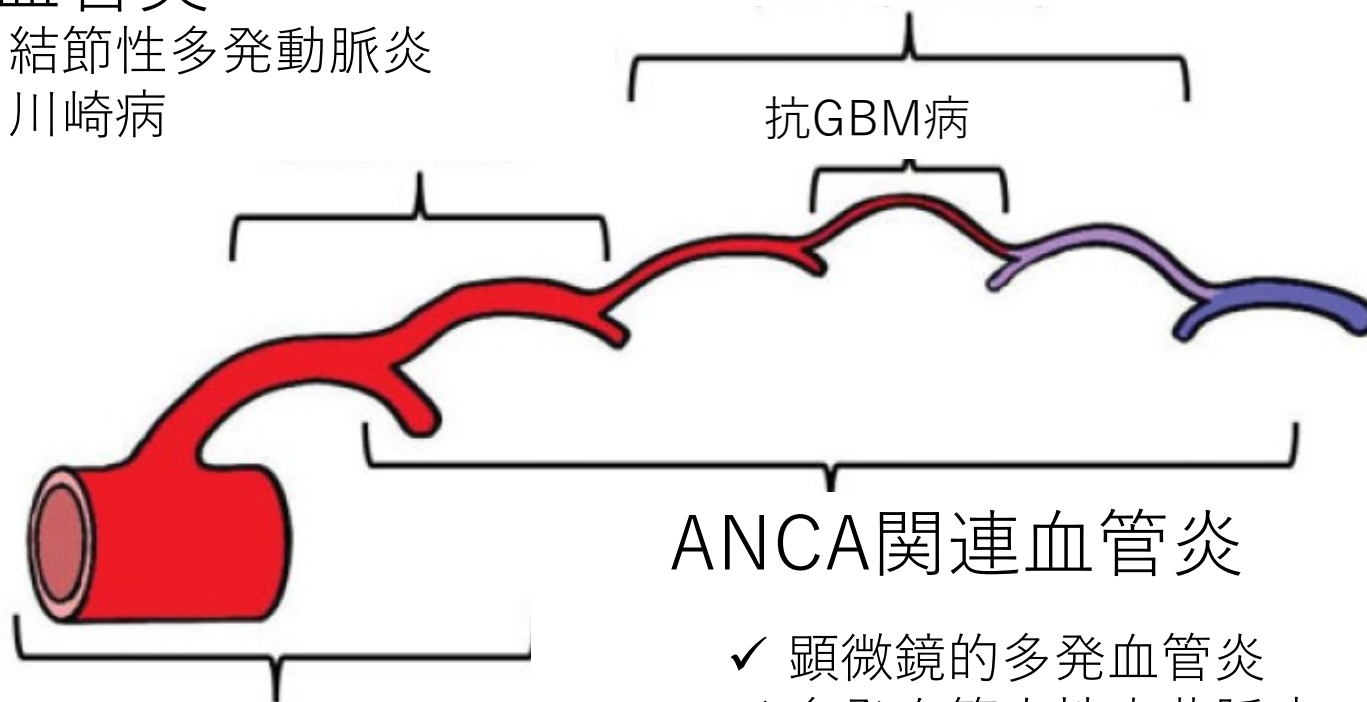
抗GBM病

ANCA関連血管炎

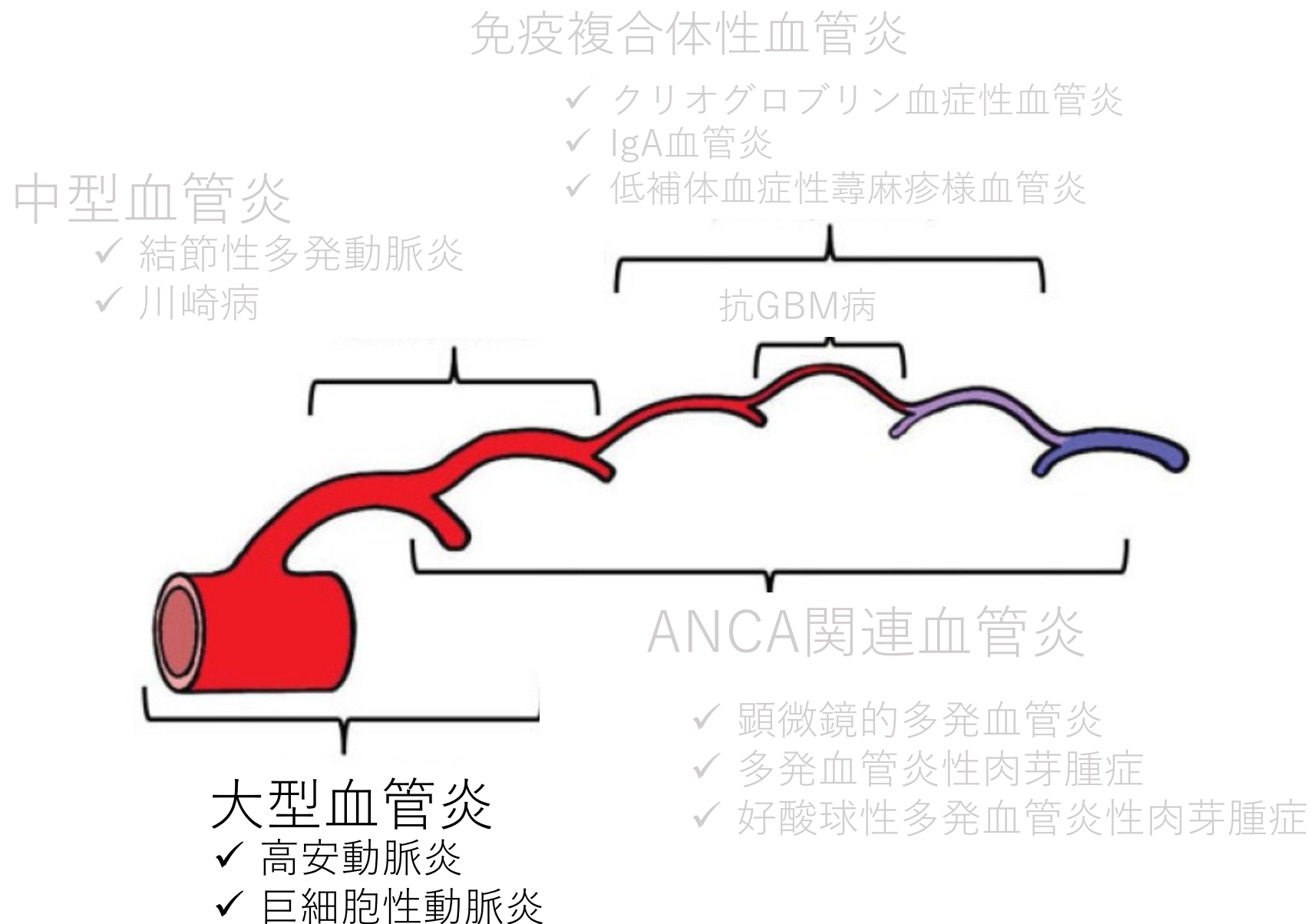
- ✓ 顕微鏡的多発血管炎
- ✓ 多発血管炎性肉芽腫症
- ✓ 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

大型血管炎

- ✓ 高安動脈炎
- ✓ 巨細胞性動脈炎



血管炎症候群



高安動脈炎

高安動脈炎

- おもに大動脈および、枝分かれする太い血管の炎症
- 以前は大動脈炎症候群ともいわれていた
- 若い女性, アジア人に多い (男女比 1 : 9)



高安右人
1860-1938

現：金沢大学
眼科教授

高安動脈炎の症状

- 全身症状（発熱, だるさ, 体重減少, 食欲低下 etc）
- 血管系症状（障害を受けた部位による）
血管痛, 四肢跛行, 脈なし, 左右血圧差
- 心・肺症状（大動脈閉鎖不全症, 狭心症, 心筋梗塞）
- 眼症状（霧視, 視力低下）
- 皮膚症状（結節性紅斑, 壊疽性膿皮症）

高安動脈炎の検査

- 血液検査：炎症反応上昇, 白血球数上昇, (特異的なものはなし)
- 画像検査：造影CT, MRI, FDG-PET-CT, 超音波

画像検査で見られるもの

- 血管壁の肥厚
- 血管内腔狭窄・側副血行路
- 血管拡張

高安動脈炎の治療

- ステロイド：プレドニン 0.8-1.0mg/kgで開始。再燃が多い
- 生物学的製剤：アクテムラ[®], (レミケード[®], エンブレル[®]など)
- 免疫抑制剤：イムラン[®], (MTX, CsAなど)
- 抗血小板薬（梗塞のリスクが高い時）
- 手術が必要になることもある

巨細胞性動脈炎

巨細胞性動脈炎

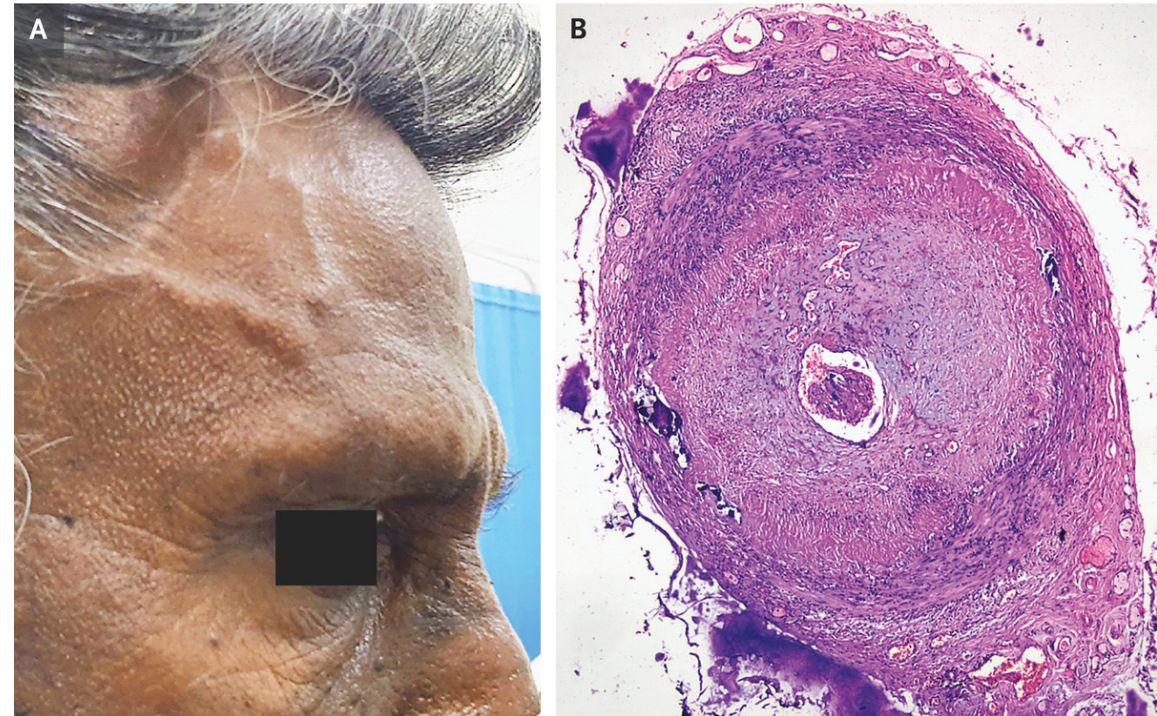
- 大型から中型の血管を侵す肉芽腫性血管炎
- 大動脈や頸動脈とその枝（浅側頭動脈、椎骨動脈、眼動脈）
- 側頭動脈炎とも言われていた
- 高齢者に多い
- リウマチ性多発筋痛症との合併

巨細胞性動脈炎の症状

- 全身症状（発熱, だるさ, 体重減少, 食欲低下 etc）
- 頭痛、顎跛行、頭皮の痛み
- 眼症状（失明、視力低下）
- リウマチ性多発筋痛症があれば、肩・大腿周囲の筋痛、朝のこわばり

巨細胞性動脈炎の検査

- 血液検査：炎症反応上昇, 白血球数上昇（特異的なものはなし）
- 画像検査：超音波, 造影CT, MRI, FDG-PET-CT
- 側頭動脈生検（診断に最も重要）



巨細胞性動脈炎の治療

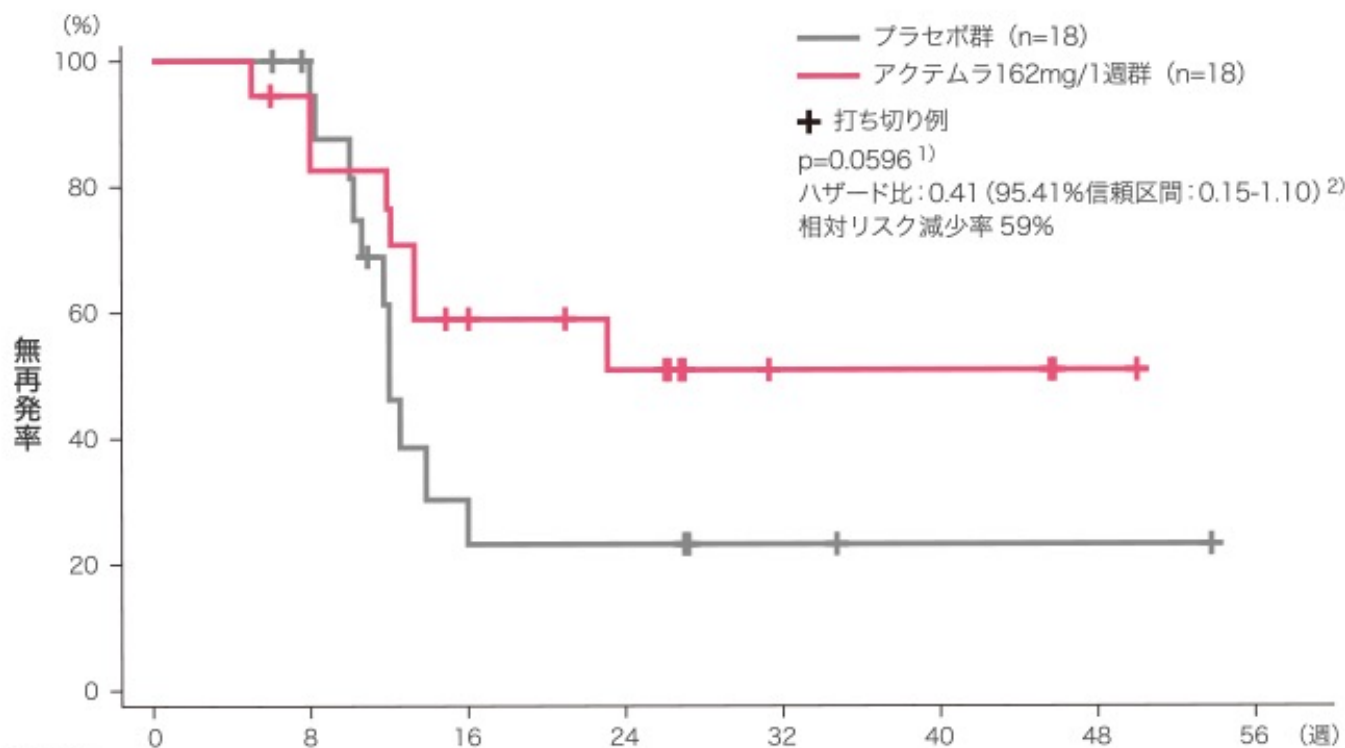
- ステロイド：プレドニン 0.8-1.0mg/kgで開始。視力障害があればパルス療法
- 生物学的製剤：アクテムラ®
- 免疫抑制剤：イムラン®, (MTX, CsAなど)
- 抗血小板薬（梗塞のリスクが高い時）
- 手術が必要になることもある

アクテムラ®



- トシリズマブ：抗IL-6レセプター抗体
- 関節リウマチなどの病気で先に承認されている（2008年4月）
- 2017年8月高安動脈炎, 巨細胞性動脈炎にも承認
- 毎週の皮下注投与（自己注射可能）

高安動脈炎へのアクテムラの有効性



症例数	0	8	16	24	32	40	48	56 (週)
プラセボ群	18	16	4	3	2	1	1	
アクテムラ 162mg/1週群	18	16	9	6	3	3	1	

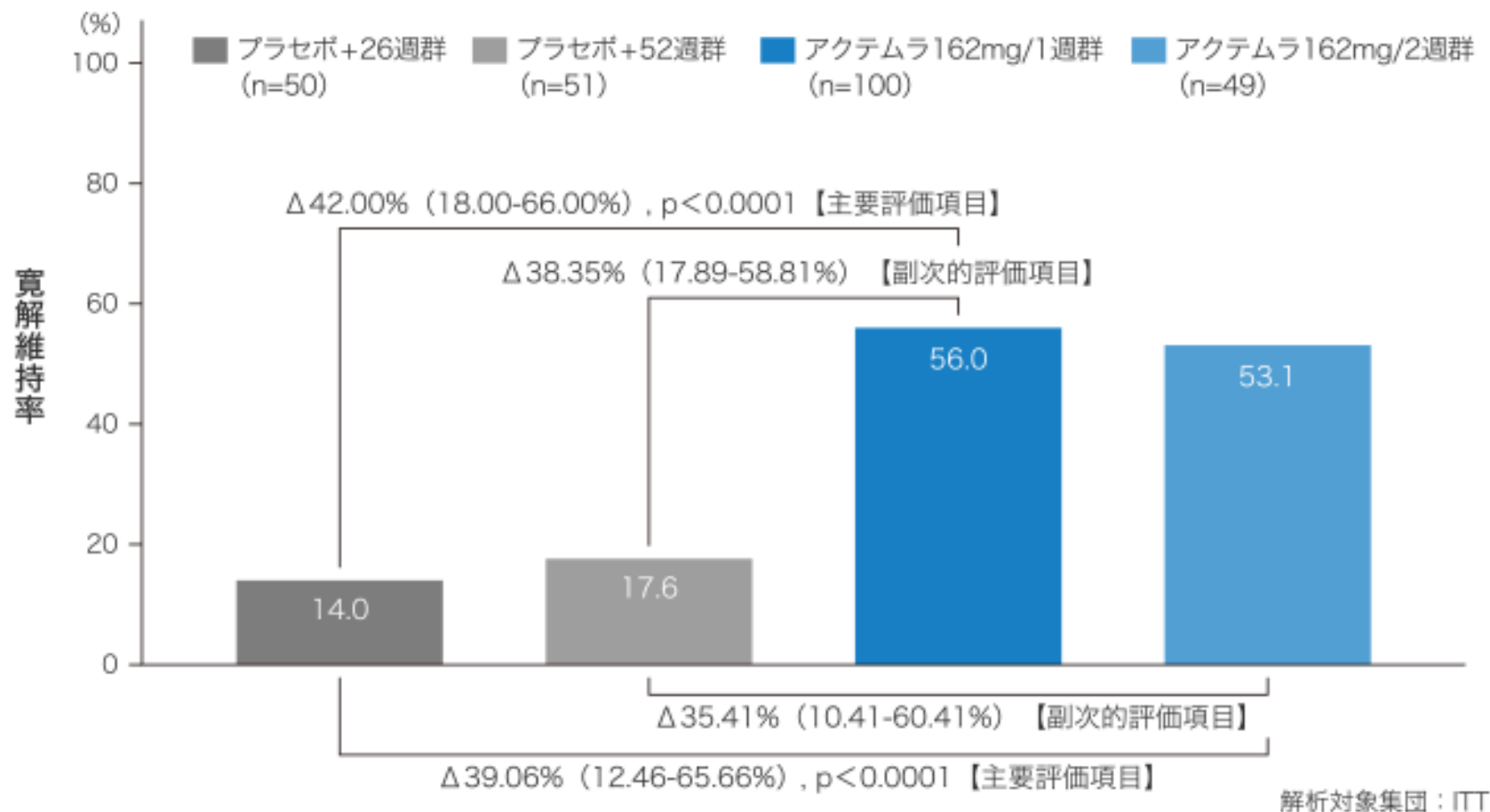
解析対象集団: ITT

1) 年齢カテゴリ(18歳未満、18～65歳未満、65歳以上)を層別因子としたLog-rank検定の両側p値として算出。

中間解析を実施したことによる最終解析時の有意水準=0.0459。

2) 年齢カテゴリ(18歳未満、18～65歳未満、65歳以上)を層別因子としたCox比例ハザードモデルにより算出。

巨細胞性動脈炎へのアクテムラの有効性



試験開始時の副腎皮質ステロイド量(30mg/日以下、30mg/日超)を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定により算出。
有意水準 $p=0.005$ 、():99.5%信頼区間、非劣性は両群の2群間の差の両側99.5%信頼区間の下限値が-22.5%以上の場合。

血管炎症候群

免疫複合体性血管炎

- ✓ クリオグロブリン血症性血管炎
- ✓ IgA血管炎
- ✓ 低補体血症性蕁麻疹様血管炎

中型血管炎

- ✓ 結節性多発動脈炎
- ✓ 川崎病

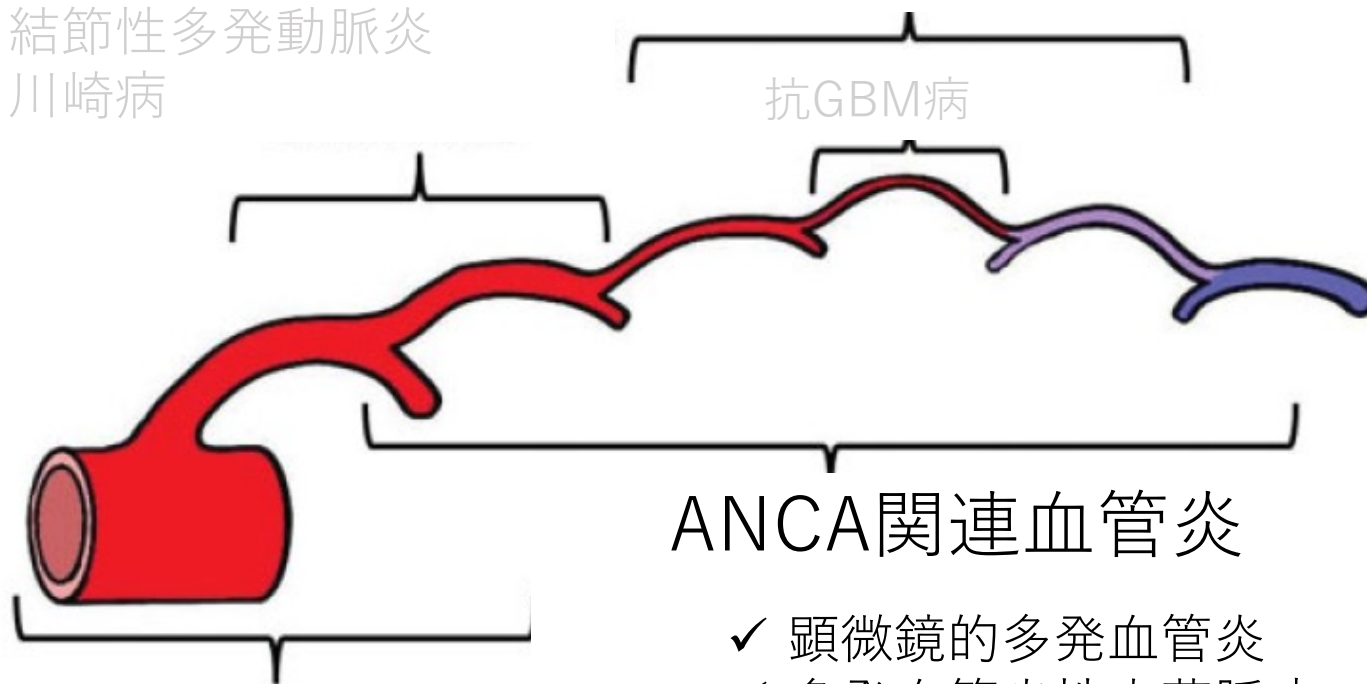
抗GBM病

ANCA関連血管炎

- ✓ 顕微鏡的多発血管炎
- ✓ 多発血管炎性肉芽腫症
- ✓ 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

大型血管炎

- ✓ 高安動脈炎
- ✓ 巨細胞性動脈炎



顯微鏡的多發血管炎

顕微鏡的多発血管炎 (MPA)

- 小型血管に炎症を起こす病気
- 小型血管が多い臓器（腎臓、肺、皮膚、末梢神経）に障害がおこる
- 高齢者, アジア人に多い

顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の症状

- 全身症状（発熱, だるさ, 体重減少, 食欲低下 etc）
- 腎障害（血尿、蛋白尿、などの尿検査異常、むくみなど）
- 肺症状（空咳、息切れ、血痰）
- 皮膚症状（あざ、潰瘍）
- 神経症状（しびれ、脱力）

顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の検査

- 血液検査：炎症反応上昇, 白血球数上昇, ANCA陽性, 腎機能異常
- 尿検査 血尿, 蛋白尿, 沈渣
- その他の検査 :CT検査（肺など）, 生検（腎、皮膚、神経）

顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の治療

- ステロイド：プレドニン 0.8-1.0mg/kgで開始。再燃が多い
- 生物学的製剤：リツキサン[®]
- 免疫抑制剤：エンドキサン[®], (MMF, MTX, CsAなど)
- タブネオス[®]
- 血漿交換

多発血管炎性肉芽腫症

多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)

- 小型血管に炎症を起こす病気
- かつてWegener肉芽腫症と呼ばれていた
- 1) 鼻から肺の炎症（上気道・下気道病変） 2) 腎炎
3) 全身の血管の炎症
- 40～60歳の中高年齢が多い
- 西洋人に多い



Friedrich Wegener
1907– 1990

多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) の症状

- 全身症状（発熱, だるさ, 体重減少, 食欲低下 etc）
- 腎障害（血尿、蛋白尿、などの尿検査異常、むくみなど）
- 肺症状（空咳, 息切れ, 血痰）
- 皮膚症状（あざ, 潰瘍）
- 神経症状（しびれ, 脱力）

多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) の検査

- 血液検査：炎症反応上昇, 白血球数上昇, ANCA陽性, 腎機能異常
- 尿検査 血尿, 蛋白尿, 沈渣
- その他の検査 :CT検査（肺など）, 生検（鼻, 腎, 皮膚, 神経）

多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) の治療

- ステロイド：プレドニン 0.8-1.0mg/kgで開始。再燃が多い
- 生物学的製剤：リツキサン®
- 免疫抑制剤：エンドキサン®, (MMF, MTX, CsAなど)
- タブネオス®
- 血漿交換

MPA, GPA治療の最近の治療の話題

- 生物学的製剤：リツキサン®
- タブネオス®
- ステロイドを減量する試み

MPA, GPA治療の最近の治療の話題

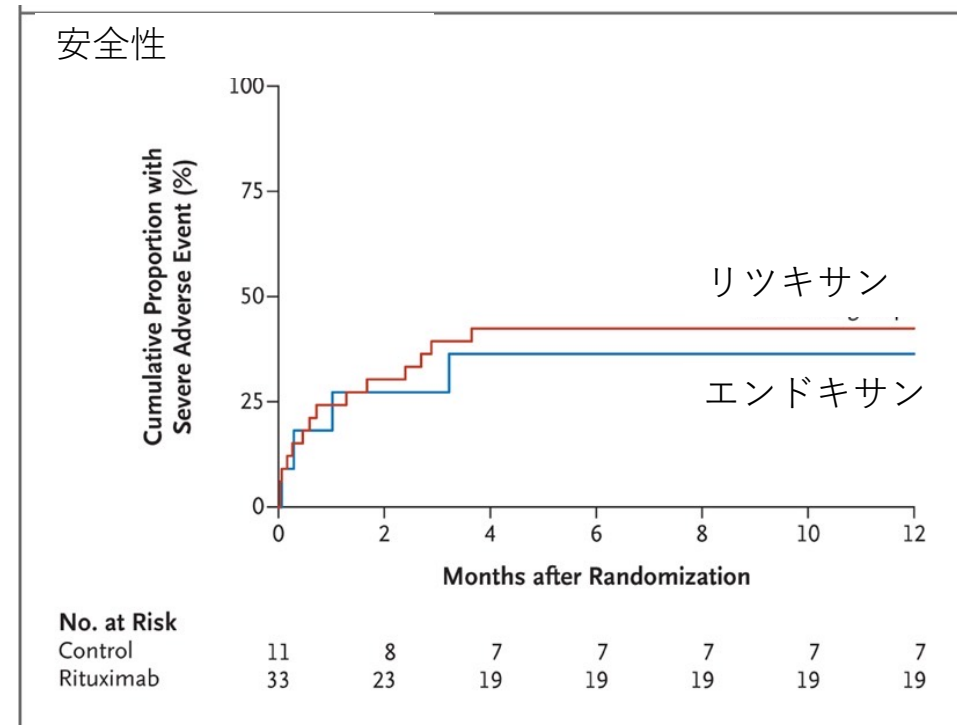
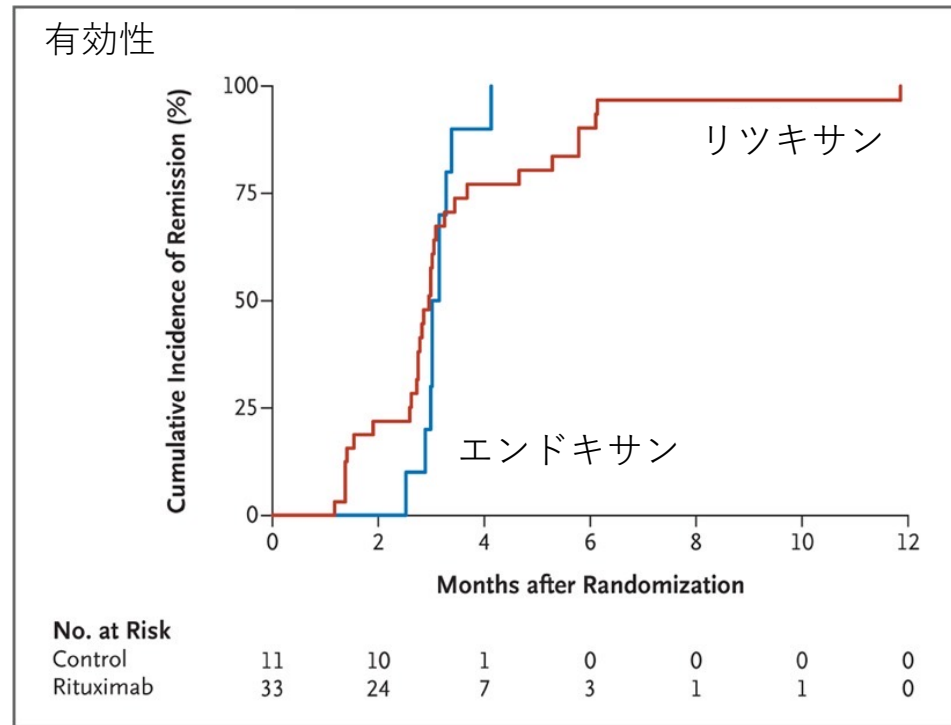
- 生物学的製剤：リツキサン®
- タブネオス®
- ステロイドを減量する試み

リツキサン®

- リツキシマブ：抗CD20抗体
- Bリンパ球（免疫細胞）を破壊する薬剤
- 最初悪性リンパ腫で承認されたが、他の病気でも有効なことがわかった
- 7日おき4回投与



MPA, GPAへのリツキサン®の効果



リツキサンはエンドキサンと同等の有効性と安全性

MPA, GPA治療の最近の治療の話題

- 生物学的製剤：リツキサン®
- タブネオス®
- ステロイドを減量する試み

タブネオス®

- 新しい作用機序（C5a受容体拮抗剤）

- 1日2回 3カプセルずつ内服

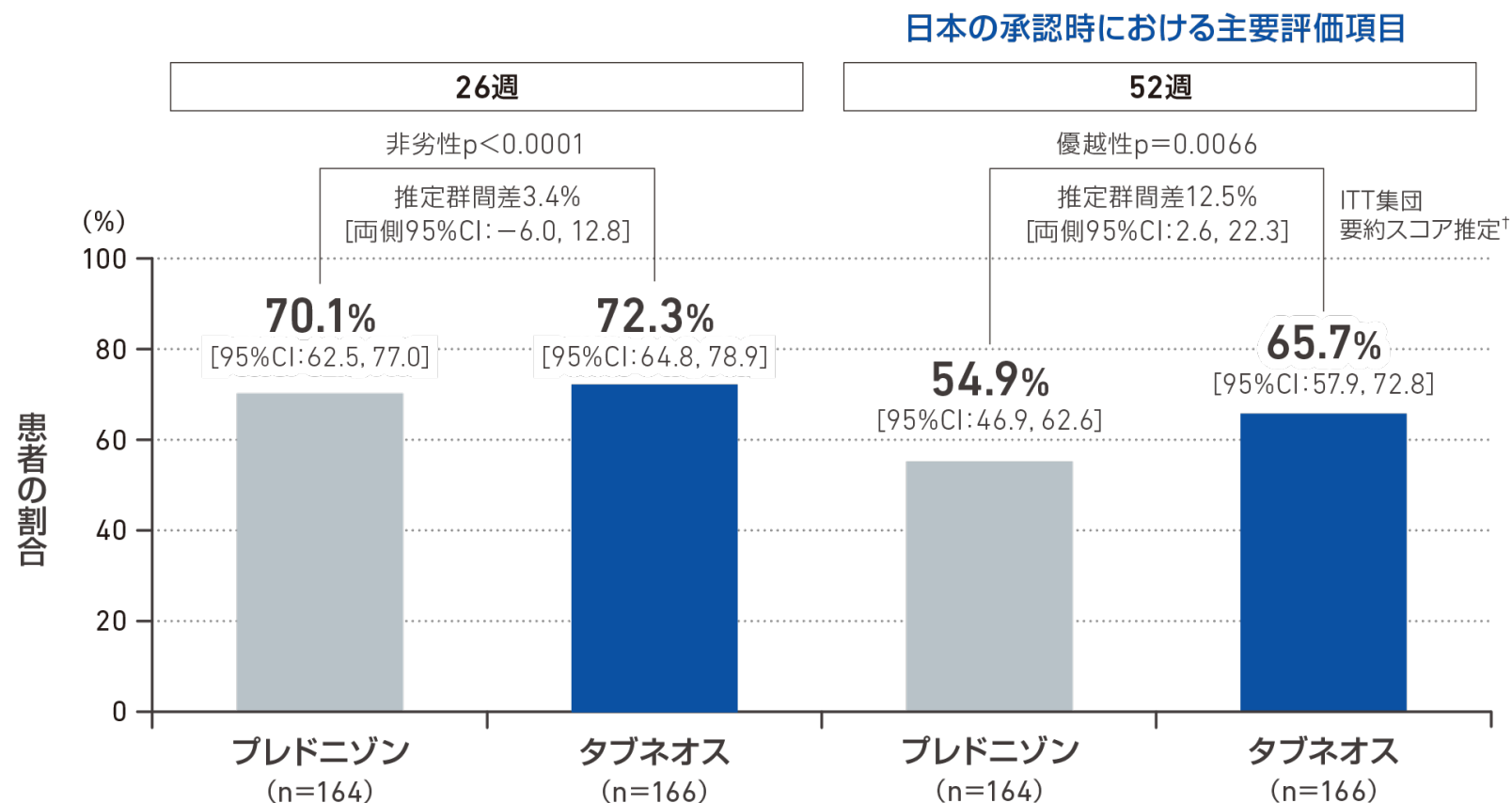
- ステロイドに変わる薬剤？？



- かなり高額 （1カプセル 1,403.9円：月約25万円）

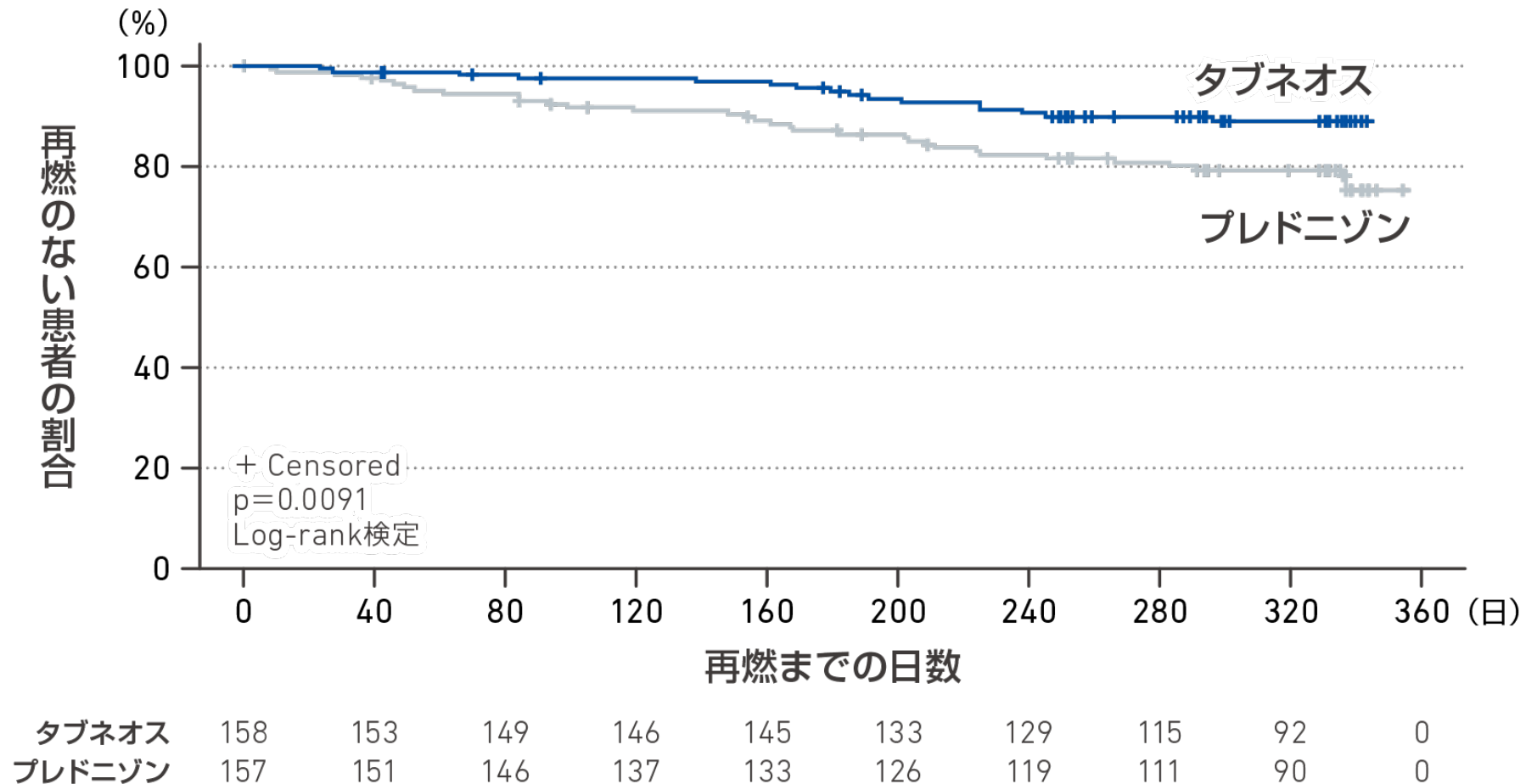
- 長期データはない

MPA, GPAへのタブネオス®の効果



52週の投与でタブネオスはプレドニンよりも有効性が高い

MPA, GPAへのタブネオス®の効果



52週の投与でタブネオスはプレドニンよりも再燃が少ない

MPA, GPAへのタブネオス®の安全性

- 重大な副作用

- ✓肝機能障害

肝細胞損傷（0.6%）、胆汁うっ滞性肝炎（0.6%）等の重篤な肝胆道系障害（2.4%）、および重篤な肝機能検査値上昇（1.2%）

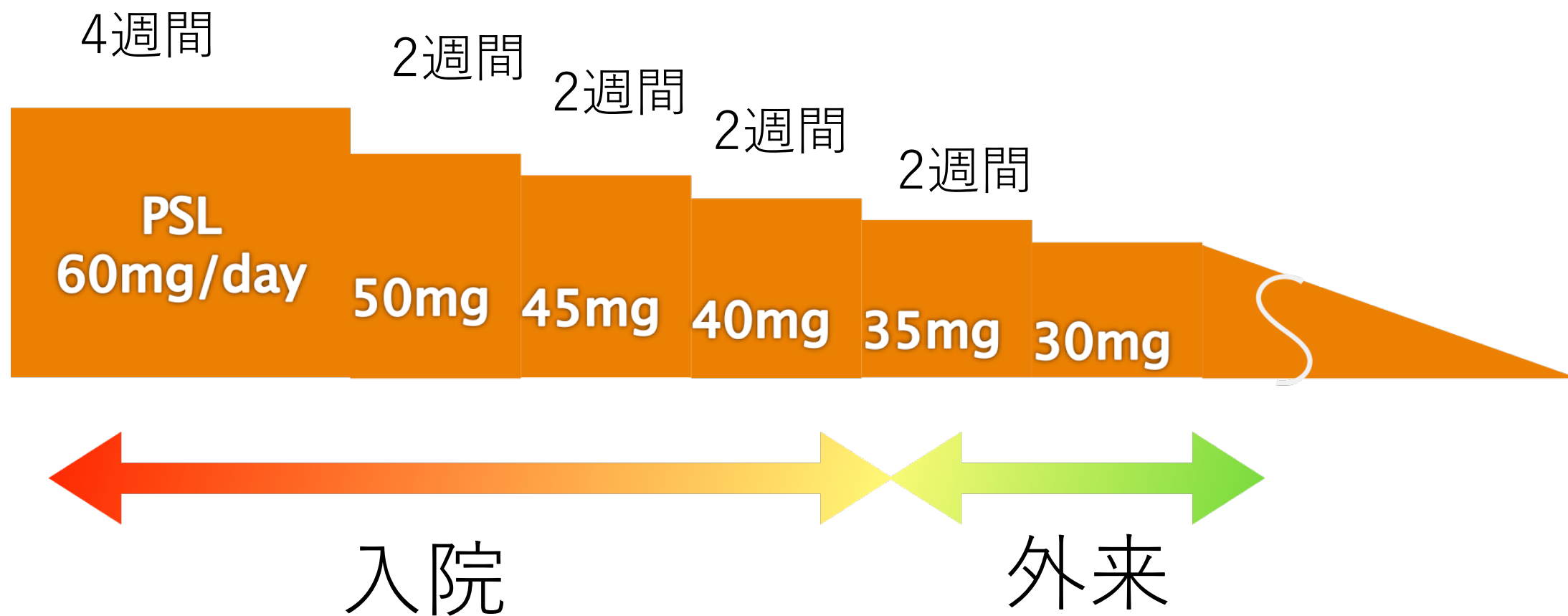
- ✓重篤な感染症

肺炎（1.2%）

MPA, GPA治療の最近の治療の話題

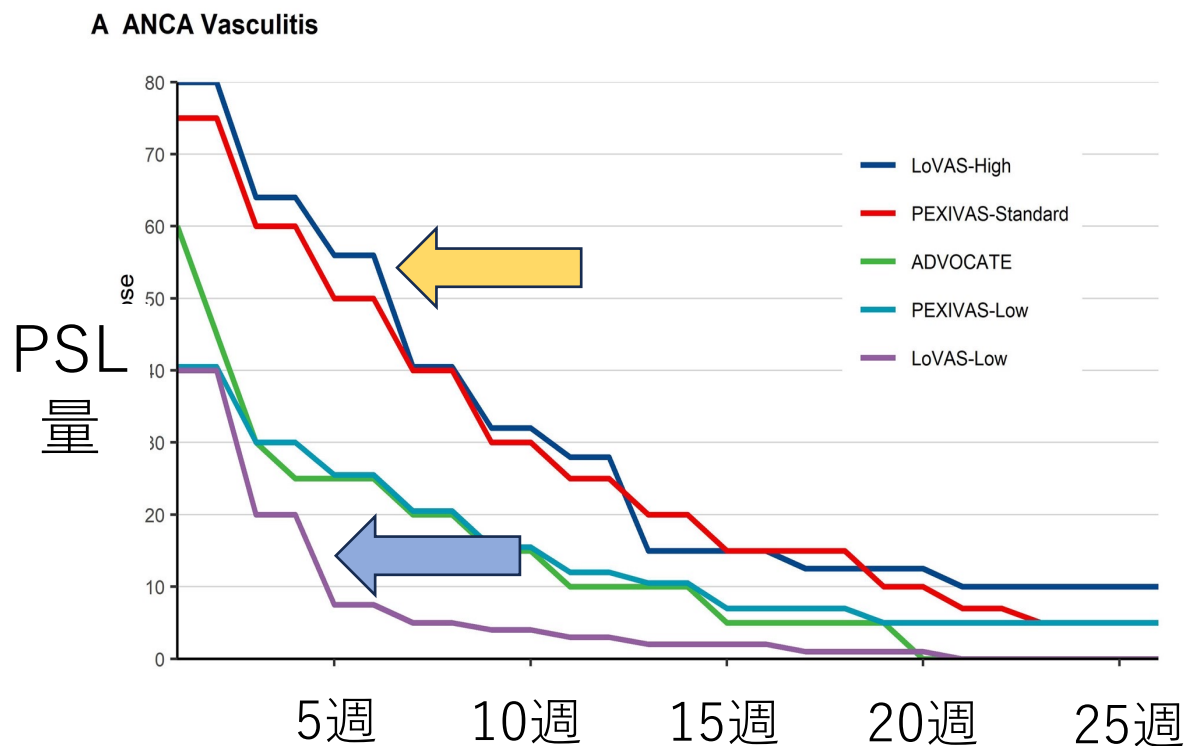
- 生物学的製剤：リツキサン®
- タブネオス®
- ステロイドを減量する試み

(25年前の) ステロイド治療

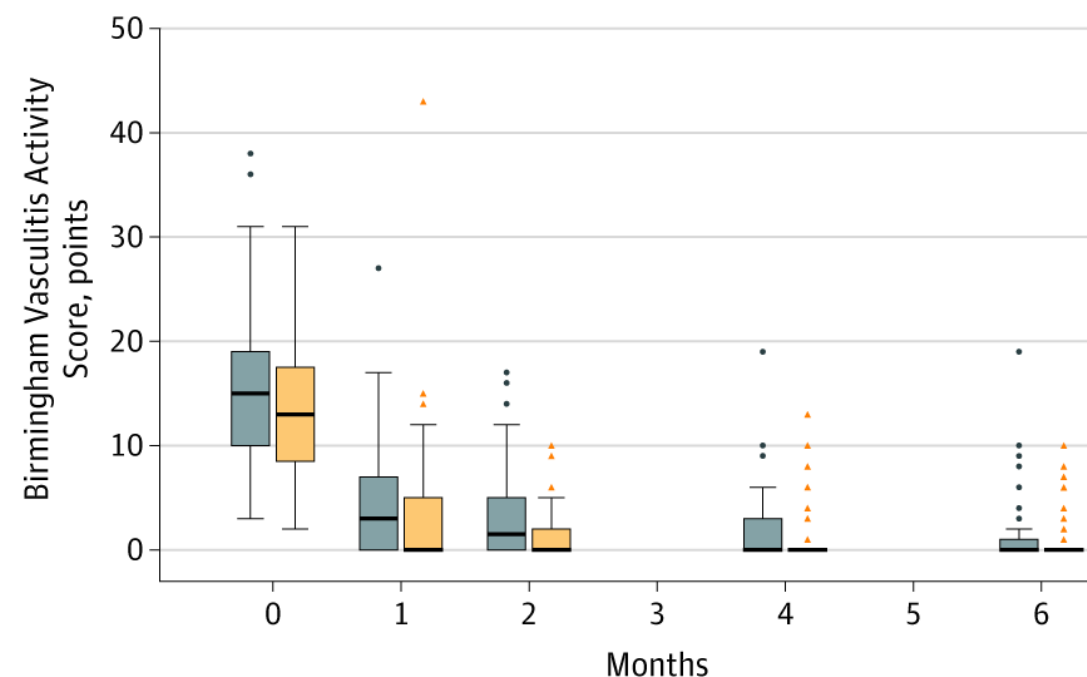


ステロイド量を減らして大丈夫？

*Rheumatology (Oxford). 2022 Dec 23;62(1):3-6.
JAMA. 2021 Jun 1;325(21):2178-2187.*



A Birmingham Vasculitis Activity Score



ステロイドを従来の1/3程度に抑えられる
重篤な副作用の発生頻度を減らせる

最近のステロイドの治療

- 以前に比べるとステロイドの量は明らかに減っている
- 免疫抑制剤、生物製剤の使い方が変わった
 - ✓以前：ステロイド無効時に免疫抑制剤追加
 - ✓現在：最初から併用

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

好酸球多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA)

- 気管支喘息, 鼻茸が先行して、その後血管炎による症状が出現
- かつてチャージスト劳斯症候群, アレルギー性肉芽腫性血管炎と呼ばれていた
- 好酸球増多による炎症と血管炎による症状からなる



Dr. Jacob Churg



Dr. Lotte Strauss

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) の症状

- 全身症状（発熱, だるさ, 体重減少, 食欲低下 etc）
- 末梢神経障害（しびれ、感覚低下、麻痺）
- 皮膚症状（皮疹、潰瘍）
- 肺症状（空咳、息切れ、血痰）
- 腎障害（血尿、蛋白尿、などの尿検査異常、むくみなど）
- 心臓症状（呼吸困難）

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) の検査

- 血液検査：好酸球数上昇、炎症反応上昇, ANCA陽性、腎機能異常
- 尿検査 血尿、蛋白尿、沈渣
- 神経電気生理学的検査
- CT検査（肺、腸など）
- 内視鏡（消化管、気管支）
- 生検（腎、皮膚、神経）

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) の治療

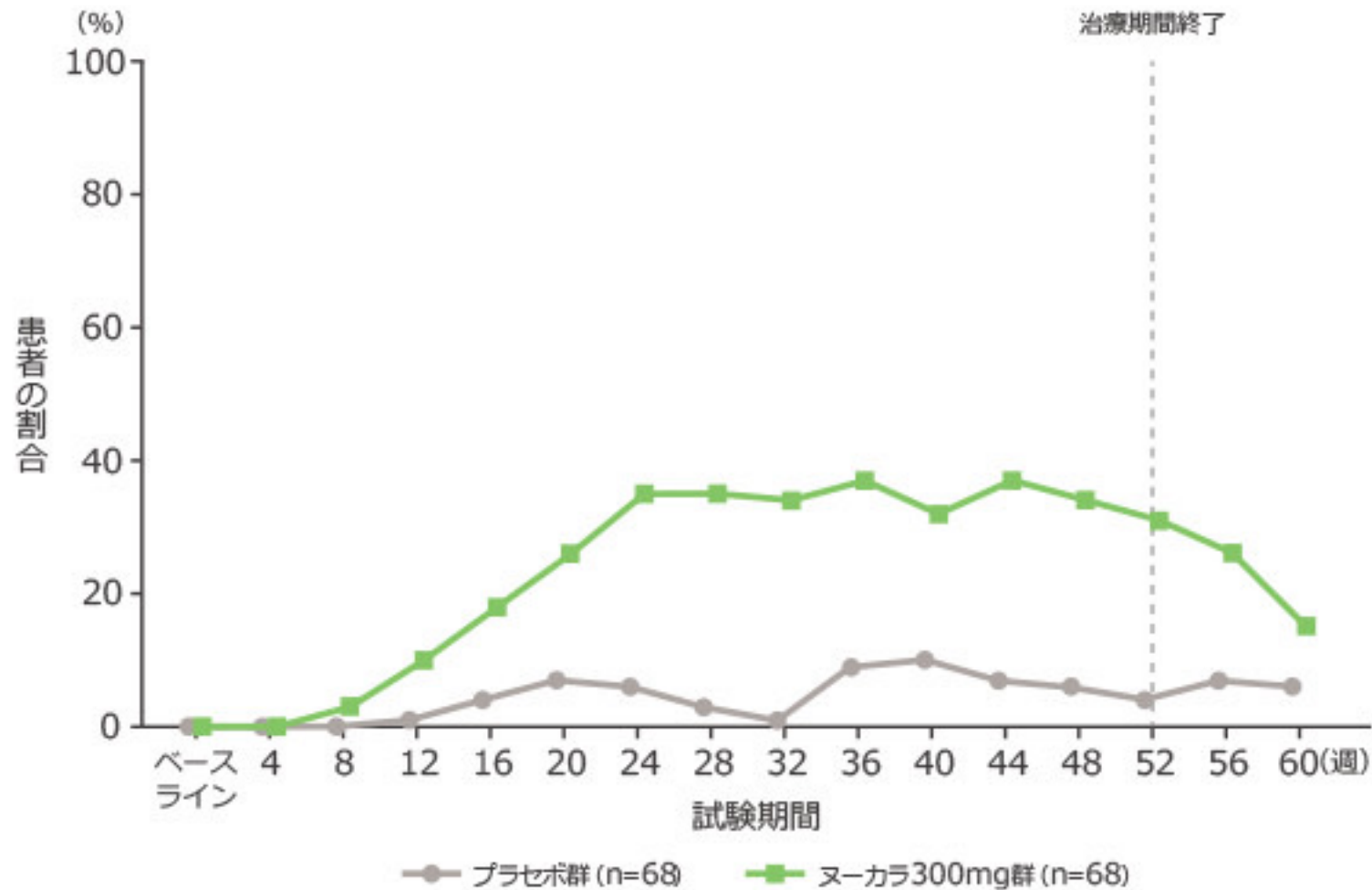
- ステロイド：プレドニン 0.8-1.0mg/kgで開始
- 免疫抑制剤：エンドキサン[®], (MMF, MTX, CsAなど)
- 生物製剤：ヌーカラ[®]

ヌーカラ®



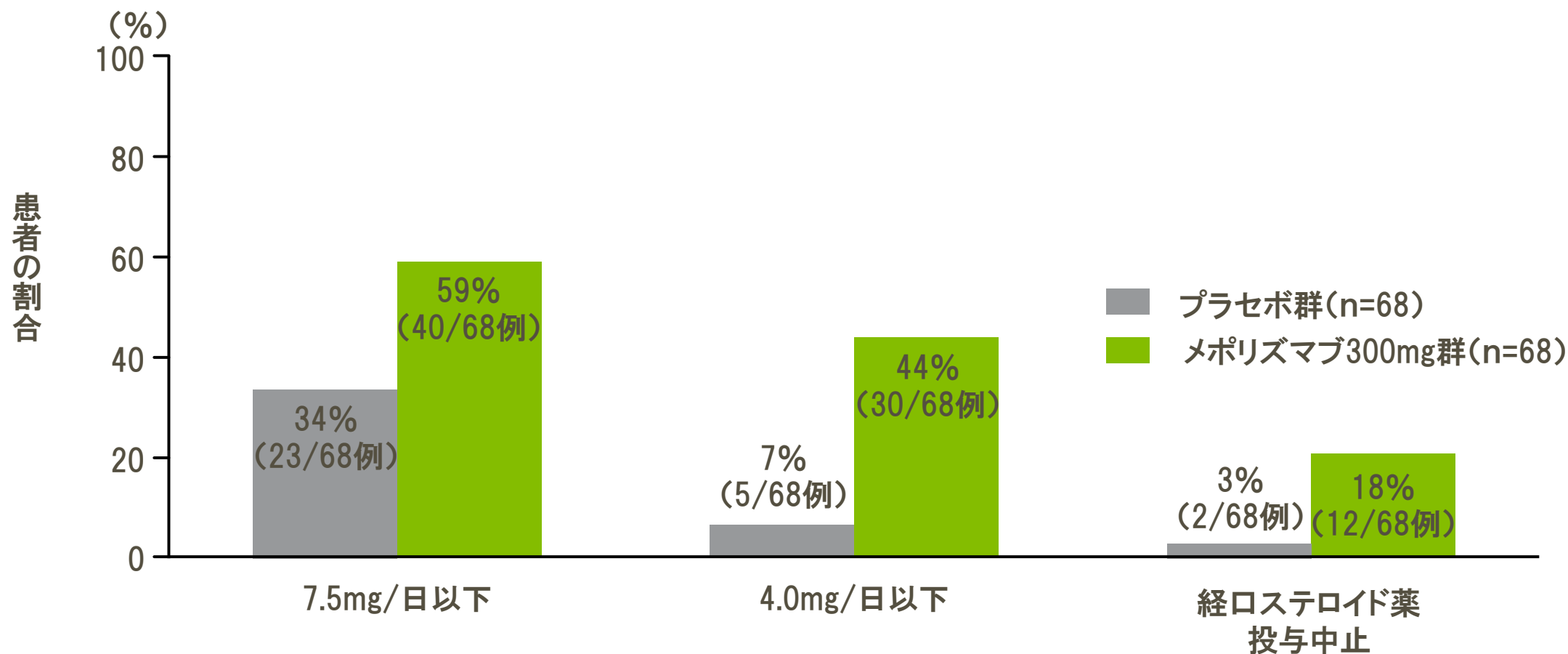
- メポリズマブ：IL-5抗体
- 気管支喘息の治療薬として承認、EGPAにも承認
- 4週に一度皮下投与
- 寛解維持、再燃リスク軽減、経口ステロイドの減量が確認
- 高額（1キット 159891円 ：月に一度3キット使用）

EGPAへのヌーカラ®の効果



52週の投与でヌーカラを使うと寛解率が高い

EGPAにおけるヌーカラ®のステロイド減量効果



プラセボ群に対するオッズ比0.20、95%信頼区間[0.09, 0.41]、 $p < 0.001$ 、ベースライン時の経口ステロイド薬の平均1日用量、BVAS、治療群および地域を共変量とした比例オッズ回帰モデル

免疫抑制劑

おもな免疫抑制剤

- エンドキサン (シクロフォスファミド)
- リウマトレックス (メトトレキサート)
- アザニン (アザチオプリン)
- ネオーラル (シクロスポリンA)
- プログラフ (タクロリムス)
- セルセプト (ミコフェノール酸モフェチル)
- ブレディニン (ミゾリビン)

エンドキサン®

- アルキル化薬（もともと抗がん剤）
- リンパ球（B細胞）増殖抑制、抗体産生抑制
- 間質性肺炎, 腎炎など
- 点滴投与が多い
- 点滴投与は2-4週おき
- 副作用多いが効果も期待できる（重症に使う）

エンドキサンの副作用

- 一回に使う量が関係するもの
血球減少、出血性膀胱炎、吐き気
- 積算量が関係するもの
卵巣機能不全、膀胱がん、血液腫瘍
- 両者に関係するもの
感染症

イムラン®

- 代謝拮抗薬
- 内服薬
- 比較的マイルド
- 副作用：吐き気、肝機能障害、血球減少
- ザイロリック、フェブリックとは併用しない
- 寛解維持で使われる事が多い

リウマトレックス®/メトトレート®

- メトトレキサート
- 代謝拮抗薬
- 関節リウマチ、皮膚筋炎/多発性筋炎、スチル病などで使う
- 週一回の投与、フォリアミンを併用する
- 副作用：口内炎、肝機能障害、血球減少、薬剤性肺炎など

セルセプト®

- 代謝拮抗薬
- SLE、ループス腎炎でよく使われる
- リンパ球を抑える
- 消化器症状（下痢、吐き気など）、血球減少
- 感染症



プログラフ・ネオーラル



- カルシニューリン阻害薬
- ベーチェット病、間質性肺炎、腎炎、ステイル病など
- 血球減少はほぼない
- 血中濃度を測定し、量を調整する
- 薬物相互作用が多い（グレープフルーツジュースなど）
- 長期使用で腎機能障害、高血圧など

さいごに

- 血管炎症候群は完治する病気ではありませんが、治療は進歩しています
- たくさんの薬剤が使われ、すべてが重要です。きちんと内服しましょう
- 疑問がある場合は主治医に相談しましょう