

2022年度 医学部3年生

基礎臨床統合教育ジャーナルクリエイション
膠原病/血液/感染症

昭和大学 医学部

はじめに

米国ハーバート大学では入学すると” Expository Writing” コースの履修が必修である。この Harvard college における” Expository Writing” とは、高校レベルの Writing から質・量ともに大きくレベルが異なる大学レベルの Writing（レポートや論文など）への変化に対応するために1年の内に履修が義務づけられているコースである。

本実習の journal creation は Expository Writing と共通する部分がある。それは受け身な授業ではなく、学生が知識を能動的に収集し、それらを基に自分たちで作成する。他者にわかりやすく説明し、文章としてまとめ上げる点である。そして、自らが持っている豊富な知識を他者へ明確で説得力のあるものにする論文として整理するための Writing である。Harvard college では、全学生に必修である Writing の要件は、分析的な構成と改定に焦点が当てられている。そしてこれは、academic の基礎であり世界共通項のエキスパートには必要不可欠であるため、行われているのです。

と、難しい方略でしたが、簡単に表現すれば世の中に秀でる文章は“お作用”に沿いながらも輝くものがあると同時に、効果的な presentation がさらに世の中を引き付けるのである。そしてこれには様々な技法があり、これは学生のみならず、人と関わる中で一生涯に必要で自らを助けるツールになりうる。しかし、日本における大学教育においては、他者を動かし自らの発信に対する教育は十分に行われているとは言えない。これには国民性も含まれているかもしれないが、Medical care のベースを世界標準に focus するならば、過去の蓄積を活かして今を語れる(Writing)能力は備えておいて損はない、もしくは必要不可欠である。医師になってから見様見真似で習得したのでは通用しないことを認識するべき時がきた。その幕開けは君らの受講の功績にもなるのである。ひとりでコツコツ積み上げていく地道な力も必要であるが、その好成績な研究結果や治療は他者に伝わり、対象である患者に発揮されなければ、知見や研究そのものは意味を成しえていないのである。

学生の時代にベースとなるスキルを身につけることは、すべての社会人にとって有用であり、世界に通用する自らに大きな力を与えているのである。

本実習の journal creation を通じて Writing の基本事項を習得し、効果的な presentation とは何かを悩み、学んでいくことにより、君たちの実践での活躍に期待したい。

昭和大学医学部内科学講座 リウマチ膠原病内科学部門

昭和大学横浜市北部病院 内科

昭和大学横浜市北部病院 総合サポートセンター長

三輪裕介

目次

<リウマチ・膠原病内科>

Group2	妊娠可能女性に対する関節リウマチ治療(担当:磯島先生).....	1
Group8	炎症性筋炎の自己抗体と臨床像(担当:三輪先生).....	25
Group1	ANCA 関連血管炎の分類と特徴(担当:高橋先生).....	55
Group5	膠原病に伴う間質性肺疾患の画像的特徴(担当:若林先生).....	87

<血液内科>

Group4	若年者急性白血病に対する治療戦略(担当:服部先生).....	123
Group3	骨髄異形成症候群の診断と治療(担当:服部先生).....	155
Group9	多発性骨髄腫の治療と効果判定(担当:服部先生).....	181
Group10	HTLV-1 に関わる類縁疾患とその病態について(担当:服部先生).....	213

<感染症内科>

Group12	合併症のない感染性心内膜炎の診断と治療(担当:詫間先生).....	243
Group11	成人の重症の市中肺炎の診断と治療(担当:時松先生).....	271
Group7	入院中に発生した下痢症の診断と治療(担当:時松先生).....	301
Group6	合併症の無いカテーテル関連血流感染症の診断と治療(担当:詫間先生)....	323

ANCA 関連血管炎の分類と特徴

2022 年度 基礎医学・臨床医学統合講義 ブロック A 膠原病・血液・感染症 Journal Creation

昭和大学医学部 3 年 グループ 1

リーダー:

サブリーダー:

指導医: 高橋 良 先生

まえがき

ANCA 関連血管炎は顕微鏡的多発血管炎 MPA、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 EGPA、多発血管性肉芽腫症 GPA で構成されるが、これらは免疫複合体の沈着が見られず、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) が病態に関与する小型血管炎であり、この特徴が 3 つの疾患の共通点として挙げられる。しかし、各疾患に特徴的な病態、症状、所見等があり、相違点が多く存在することは本ジャーナルの各論で確認することができる。それらの病態の差異が治療方法にも差を生じさせているのではないかという点を考察した。また、いずれも指定難病に該当すること、好発年齢が高いこと、症状がみられる臓器が多様であること、原因が完全に解明されていないこと、そして本ジャーナルの最新治療で紹介するリツキシマブの B 細胞除去療法、アバコパンなどといった最新の医療でも研究テーマとして取り上げられていることから、ANCA 関連血管炎は今後も注目すべき疾患の一つであると言える。そこで、本ジャーナルを通して、ANCA 関連血管炎の理解を深め、より一層の興味を持っていただけると幸いである。

目次

1. はじめに.....	3
2. 血管炎総論（執筆： ）.....	3
3. ANCA 関連血管炎総論（執筆： ）.....	4
4. ANCA 関連血管炎各論.....	6
4-1. 顕微鏡的多発血管炎（執筆： ）.....	6
4-2. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（執筆： ）.....	9
4-3. 多発血管炎性肉芽腫症（執筆： ）.....	12
5. 薬剤誘発 ANCA 関連血管炎（執筆： ）.....	15
5-1. 薬剤誘発 ANCA 関連血管炎.....	15
5-2. プロピルチオウラシル PTU による ANCA 関連血管炎.....	15
6. 最新治療（執筆： ）.....	16
6-1. リツキシマブの B 細胞除去療法.....	16
6-2. 新たな治療薬「アバコパン」.....	16
7. 考察（執筆： ）.....	18
7-1. GPA および MPA に対するリツキシマブの作用機序と効果.....	18
7-2. ANCA 関連血管炎と生物学的製剤.....	19
7-3. リツキシマブが EGPA に適用されない原因.....	20
8. 結語・まとめ.....	21

要旨

テーマは ANCA 関連血管炎であり、本疾患は実質内の小動脈、細動脈、毛細血管、細静脈などの小血管に病変がある血管炎の一つで、顕微鏡的多発血管炎 MPA、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 EGPA、多発血管炎性肉芽腫症 GPA の三つから構成される。原因が完全に解明されていない ANCA 関連血管炎の機序を ANCA-NETs 説、免疫寛容の破綻という観点から言及した。また、プロピルチオウラシル PTU などの様々な薬剤によって引き起こされる薬剤誘発 ANCA 関連血管炎まで総論・各論では深めた。そして、最新治療のトピックスである、リツキシマブの B 細胞除去療法とアバコパンを紹介し、最後に、新たな治療薬の条件の提案を含め、GPA および MPA に対するリツキシマブの作用機序と効果、リツキシマブが EGPA に適用されない原因などを考察として掘り下げた。医学生が一通りの勉学で得る知識を越え、最新治療、ANCA 関連血管炎の機序、リツキシマブの作用機序などを学習することに活用頂きたい。

ANCA 関連血管炎の特徴と分類

1. はじめに

ANCA 関連血管炎の分類および特徴が本題である。臨床的分類は MPO-ANCA や PR3-ANCA の割合に応じ、また各疾患の病態の特徴に基づく。総論では、血管炎の概要に始まり、ANCA が血管炎を誘発する機序に言及する。各論では、各疾患の症状、検査所見、診断基準等を叙述する。最新治療および考察では、発展的な内容を中心に論を展開する。最新治療の章では、リツキシマブの B 細胞除去療法とアバコパンを紹介する。そして、各論および総論を越え、最新治療を考慮して考察を展開する。

2. 血管炎総論

はじめに、ANCA 関連血管炎に関して論を展開する前に、血管炎の歴史、病態、分類を説明する。

血管炎の疾患概念は、1866年にKussmaul、Maierらが全身の筋痛、しびれ、蛋白尿を呈した27歳男性の症例を結節性動脈周囲炎として発表したことに始まる。近年の血管炎研究および診療に大きな影響を与えたのが、1982年Daviesらによる**抗好中球細胞質抗体 (ANCA ; antineutrophil cytoplasmic antibody)**の発見である。ANCAの発見は血管炎研究を飛躍的に進展させ、1994年に米国ノースカロライナ州チャペルヒルで開催されたチャペルヒルコンセンサス会議(CHCC)で、各血管炎の定義や主な罹患部位による分類法(CHCC1994)が提唱され、我が国をはじめ各国の医師・研究者に広く普及した¹⁾。

血管炎とは血管の壁が炎症性に侵される

病態のことをいう。血管炎が進行すると、支配臓器に**血管内腔の狭窄による虚血や血管壁の破綻による出血**などが起こる。発熱や体重減少などの全身症状に加え、腎臓、肺、皮膚粘膜、神経などの様々な臓器に症状が現れる。代表的な症状や臓器障害は以下の通りである。

表1. 代表的な症状部位および臓器障害

全身	発熱、体重減少、全身倦怠感
皮膚	皮膚潰瘍、 蝕知可能紫斑
粘膜・眼	ぶどう膜炎
耳・鼻	副鼻腔炎、難聴
胸部	結節、間質性肺炎、肺胞出血
循環器	高血圧、血管雑音
腎	急速進行性糸球体腎炎
神経	多発性単神経炎

血管炎では、傷害される部位によって大まかに、大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎に分けられる。大型血管炎では、大動脈とその主要分岐動脈に、中型血管炎では内臓動脈とその分岐である中動脈に、小型血管炎では、実質内の小動脈、細動脈、毛細血管、細静脈などの小血管に病変がある。また、小型血管炎ではさらに、ANCA産生の有無、血管壁への免疫複合体の沈着の有無という観点からANCA関連血管炎と免疫複合体性小型血管炎の2つに分類される。血管炎の種類と疾患の例は以下の通りである。

表2. 病変部位と疾患の例

大型血管炎	<ul style="list-style-type: none"> ・高安動脈炎 ・巨細胞性動脈炎(GCA)
中型血管炎	<ul style="list-style-type: none"> ・結節性多発動脈炎(PAN) ・川崎病
免疫複合体性小型血管炎	<ul style="list-style-type: none"> ・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(抗 C1q 血管炎)
ANCA 関連血管炎	<ul style="list-style-type: none"> ・顕微的多発血管炎 (MPA) ・多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) ・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)

ここで、代表的な症状部位と臓器障害を記載した表 1 にある蝕知可能紫斑に着目し、紫斑が蝕知可能である原因について言及する。通常、紫斑は真皮や皮下組織に赤血球が浸潤したものであり、皮膚表層での充血を主とする紅斑とは部位が異なる。また、圧迫することで紅斑は退色するが、紫斑は退色しない。さて、血管炎で生じる紫斑は赤血球が血管外に漏出したことによって起こるということは前述の通りである。更に、このようにしてできる紫斑は毛細血管での炎症が主であり、それは真皮の比較的浅い層に分布している。よって、位置的に近いため、紫斑を蝕知することが可能である。また、血管壁が薄いため、フィブリノイドが沈着するより前に血管壁が破綻する。そのため、フィブリノイド壊死は見られない。なお、これより深い位置での紫斑は網状皮斑と呼ばれ、境界不明瞭で比較的大きい。さらに、網状皮斑は血管壁が比較的厚いため、フィブリノイド壊死が確認できる。



図1. 紫斑²⁾



図2. 網状皮斑³⁾

3. ANCA 関連血管炎総論

次に本題である ANCA 関連血管炎の概要および機序、そして臨床的分類に関して説明する。

はじめに、ANCA とは血清抗好中球細胞質抗体であり、好中球の細胞質成分に対する自己抗体である。ANCA の代表例として、MPO-ANCA や PR3-ANCA が挙げられる。これらは、それぞれミエロペルオキシダーゼ、プロテイナーゼ 3 という好中球の細胞質内に存在する酵素を標的抗原とする自己抗体である。また、既に実験的に報告されている Lamp-2 抗体も疾患の原因としての可能性を有すると解されている⁴⁾。

ANCA 関連血管炎では、他の炎症性疾患と同様に、免疫寛容の破綻が関与する。以

下、免疫寛容の破綻という自己免疫疾患の根本原理に着目しながら、ANCA 関連血管炎において ANCA が如何にして血管炎の誘発に関与するかを解説していく。

かかる過程を理解する上で、初めに、NETs という構造物について認識する必要がある。ところで、好中球は白血球全体の半数以上を占める顆粒球の一つであり、正常な自然免疫系において細菌やウイルス等の異物を駆除する役割を担っている。その中で好中球は網状の構造物を細胞外に放出することが知られている。この構造物が NETs である。NETs には、DNA と好中球細胞質内の様々な殺菌タンパク質が含まれている。その中には、上述したミエロペルオキシダーゼやプロテイナーゼ 3 も含まれる。NETs は、細菌の物理的な封じ込め、殺菌タンパクの局所濃度上昇による効率的な殺菌、周囲組織の損傷を最小限に抑えることの効力を有している⁵⁾。このように NETs は、好中球が普段“武器”として使用しているあらゆる殺菌物質の集合体である。そして、NETs を放出した好中球がアポトーシスを引き起こすことから、言わば好中球の“最終兵器”である。

もともと、NETs は ANCA 関連血管炎においても中心的な存在である。好中球の細胞内から放出された NETs は形質細胞に ANCA の産生を誘発させる。すると、産生された ANCA は好中球細胞膜上に存在する ANCA 標的抗原に結合して好中球を過剰に活性化させる。そして、活性化された好中球はさらに NETs を放出する。このようなサイクルが ANCA 関連血管炎の実体であると解されている。

ここで、私たちの考察を展開する。前述の通り、NETs は好中球の“最終兵器”といえ、

その強力さゆえに異物だけでなく自身の血管内皮細胞に与える障害も大きいといえる。また、放出された NETs が形質細胞に ANCA の産生を誘発する過程において、免疫寛容の破綻が関与していると考えられる。つまり、NETs に含まれるミエロペルオキシダーゼやプロテイナーゼ 3 は本来好中球の細胞内に存在する自己物質であり、これらの自己物質に対する自己抗体が産生されることが免疫寛容の破綻といえる。以上の様に、ANCA 関連血管炎は好中球が有する、NETs という強力な免疫機構が自己の血管内皮に作用することで生じる自己免疫疾患の一つである。

次に、ANCA 関連血管炎の臨床的な分類について徐述する。ANCA 関連血管炎は疾患として、顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) の 3 つに分類される。ここでは、それぞれの共通点や相違点に焦点を当て、それぞれの病態や症状、治療方法等については各論で概説する。まず、3 つに共通点として挙げられることは、ANCA が高頻度で陽性になることである。もともと、その陽性率は疾患ごとに異なる。MPA では、MPO-ANCA が約 70% の症例で陽性となる一方で、EGPA では MPO-ANCA の陽性率が約 50% である。また、GPA では、MPO-ANCA が約 50%、PR3-ANCA が約 60% となっている⁶⁾。この点について、陽性率は違えども、三疾患ともに ANCA が高確率で陽性となっている。これは、前述した NETs を中心とする自己免疫疾患の病態がいずれの疾患にも関与することを示唆しているといえる。また、臨床症状における共通点として、気道および肺病変が挙げられる。特

に、MPA では、**びまん性肺胞出血と間質性肺炎**がみられる。一方、EGPA や GPA では、肺や鼻に形成される**肉芽腫**が確認できる⁶⁾。このように、三疾患は主要な病態に共通点を持ちながら、それぞれの特徴を有しているといえる。

4. ANCA 関連血管炎各論

ここでは、ANCA 関連血管炎総論に続き、顕微鏡的多発血管炎 MPA、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 EGPA、多発血管炎性肉芽腫症 GPA のそれぞれに言及する。

4-1. 顕微鏡的多発血管炎

初めに、顕微鏡的多発血管炎を説明する。ANCA 関連血管炎のうち、肉芽腫性病変のみられないものが**顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis: MPA)**と定義されている⁷⁾⁸⁾。

欧米ではわが国において MPA は ANCA 関連血管炎の中では最も頻度が高く、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症および多発血管炎性肉芽腫症の患者の少なくとも3倍以上を占めるとされている⁹⁾。好発年齢は **55～74 歳**で発症時の平均年齢は 71.1 歳と高齢者に多い疾患である。性差はほぼないが女性の方がわずかに多い⁸⁾。MPA は指定難病に認定されていて、2015 年度末の特定疾患医療受給者証交付件数のまとめでは 8,511 人だった¹⁰⁾。免疫染色により **MPO-ANCA** が高率に検出されることも特徴である。

原因は未だ不明であるが、遺伝因子と環境因子の相互作用によって産生された ANCA によって血管内皮障害が引き起こされているという推測が有力である。MPA では

血清中に好中球細胞質の酵素タンパク質であるミエロペルオキシダーゼ MPO に対する自己抗体 **MPO-ANCA** が 97.4%と高率に検出されている¹¹⁾。これに関して、アジア系集団において、**HLA-DRB1*09:01**、**HLA-DRB1*11:01** が遺伝的なリスク因子であるという報告がある。この HLA-DRB1*09:01 はアジア系集団で高頻度に認められるが、欧州系集団やアフリカ系集団にはほとんど存在しない¹²⁾。これが本邦に MPA や MPO-ANCA 陽性例が多い遺伝的背景の一つと考えられている。最近では、好中球細胞死の形態である NETsの制御異常が病態形成に関与することが報告されている⁸⁾。環境因子としてはシリカ、プロピルチオウラシルなどの薬剤、ウイルスやグラム陰性桿菌による感染症などの関与が推測されている¹⁾。

MPA の経過として、適切な治療が実施されなかった場合、生命予後が不良となるため、可能な限り早期に診断することが必要である。実際、適切な寛解導入療法を行うことは 8 割以上の寛解に繋がる。欧米の研究では、MPA の寛解率は 75～89 %とされている。治療開始の遅れ、あるいは初期治療への反応性不良により臓器の機能障害が残存する可能性があるため、**迅速な診断と治療**が必要であるのは明らかである。また、再発率は 70 カ月で 34 %、32 カ月で 41 %、18 カ月で 8%などの報告があり、1 年生存率は 82～92 %で、推定 5 年生存率は 45～76 %である¹³⁾。特に腎障害を伴っている場合に有意に生命予後が悪いことも判明している¹⁴⁾、**治療開始時の腎機能**が生命予後不良因子の一つである。このほかの因子としては年齢、肺病変の有無、治療開始時の血清 CRP 高値などが挙

げられる¹⁵⁾。

MPA は多臓器障害性疾患であり、各臓器に分布する小型血管の破綻による出血・症状と、炎症による症状などが出現する。発熱、全身倦怠感、食欲低下、体重減少などの全身症状を伴うことも約 70%と多く⁷⁾、症状は複数が同時に出現する場合、連続性に出現する場合、一過性または反復性の場合もあり、症状の出現様式は多岐にわたる。**肺と腎臓**の障害が好発し、多発血管炎性肉芽腫症 GPA や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 EGPA で多く見られる上気道症状が稀であることも特徴である。**肺胞出血**は最も重要な肺の病変であり、死亡率 50%で死亡相対リスクは 8.4 倍である¹⁶⁾。結節性多発動脈炎に比べると高血圧の頻度は少なく(約 30%)、心症状は約 10%に見られるが、消化管病変は他の ANCA 関連血管炎に比べて少ない¹⁷⁾。主な臓器別の症状を表3に示す。

表3. MPA の臓器別の症状¹⁾

肺	<ul style="list-style-type: none"> ・乾性咳嗽 ・呼吸困難 } 間質性肺炎 <ul style="list-style-type: none"> ・血痰 ・喀血 ・咳嗽 ・黒色痰 ・呼吸困難 } 肺胞出血
腎	<ul style="list-style-type: none"> ・浮腫 ・糸球体性血尿 ・急速進行性腎炎症候群 ・蛋白尿 ・円柱尿
消化器	<ul style="list-style-type: none"> ・腹痛 ・下血
神経	末梢:四肢の感覚障害 中枢: <ul style="list-style-type: none"> ・片麻痺 ・頭痛 ・意識障害 } 脳梗塞・脳出血 <ul style="list-style-type: none"> ・顔面神経麻痺 ・頭痛・意識低下
皮膚	<ul style="list-style-type: none"> ・紫斑 ・網状皮斑 ・皮下結節
眼	<ul style="list-style-type: none"> ・結膜充血 ・複視 ・視力低下 ・眼痛
耳鼻咽喉頭	<ul style="list-style-type: none"> ・難聴(中耳炎)

MPA では、組織生検によって血管炎を証明し、迅速に確定診断、その後寛解導入療法に入ることが重要である。基本的な治療方針は、ステロイドとシクロフォスファミドなどの**免疫抑制剤**を用いて血管の炎症を完全に消失させる寛解導入療法を行った後に、寛解維持療法を行うという流れである。重症例や難治例では、シクロフォスファミドの代わりに**リツキシマブ**などの**生物学的製剤**を使用

することもある¹⁸⁾。治療の早期での中止は再発する可能性があるため、継続した治療が必要である⁷⁾。全ての ANCA 関連血管炎に共通するが、不十分な免疫抑制療法では寛解導入が難しく、一旦寛解しても再発率が高いという問題がある。一方で、過剰な免疫抑制療法は重症感染症の危険性を高め、またステロイド依存性の治療は骨粗鬆症、糖尿病などの合併症を誘発しやすいため、患者の QOL に重大な影響を及ぼすこともある。腎障害をきたすと重篤であり、また MPA は高齢者に多く発症するため、副作用や腎毒性のため、治療を十分に実施することができない場合も多いのは難点の一つである。合併症を予防するためには**感染症の予防、ステロイドの副作用の評価と対応**が特に重要である。強力な免疫抑制治療中は、バクテ、抗真菌薬の予防投与を行う、糖尿病や高脂血症、骨粗鬆症、白内障、緑内障等に対するフォロー、生活習慣病の発症を予防するなどの対策も必要である。

MPA においては、病理組織診断や血清学的診断が有用である。病理組織診断で頻度が高いのは**腎臓**であるが、腎生検が困難な場合は病変がみられる皮膚や神経、筋、肺などが生検の対象となることもある¹⁸⁾。腎病変では蛋白尿、血尿、血清クレアチニン Cr 上昇、クレアチンクリアランス低下、肺病変では**間質性肺炎**像が見られる。病理像は**壊死性小血管炎**であり、蛍光抗体法による免疫グロブリン染色では血管壁には免疫複合体の沈着を認めず、**炎症性肉芽腫を形成しない**。血清学的診断において、本邦では血清中 ANCA として MPO-ANCA が 97%、PR3-ANCA が 3% 検出される¹⁹⁾。炎症反応を示す

所見として CRP、 γ グロブリンの増加、ESR 亢進、末梢血白血球数・血小板数の増加がある¹⁾。

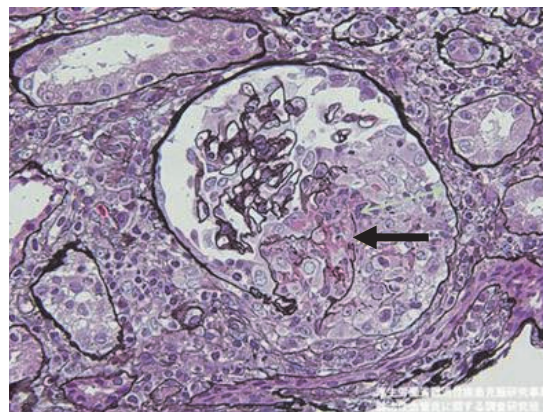


図3. 腎糸球体係蹄の壊死性変化と細胞性半月体形成⁷⁾

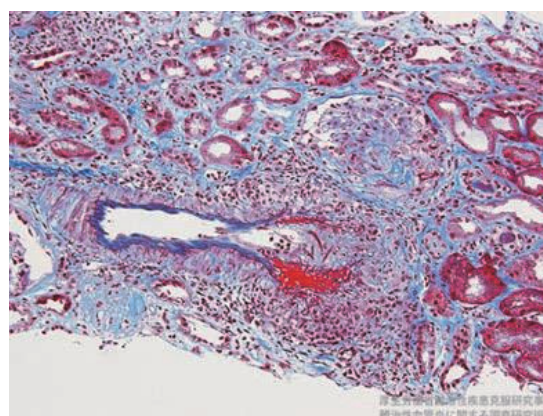


図4. 小葉間動脈の壊死性動脈炎⁷⁾

図3は**腎糸球体係蹄の壊死性変化**と管外性に3層以上の細胞成分の増加を認める**細胞性半月体形成**を示す。また、矢印の箇所では血管極近傍で基底膜が破綻している。図4は小葉間動脈の壊死性動脈炎を示し、動脈壁の構造が一部断裂し、フィブリンの沈着が見られる。

腎炎は**急速進行性糸球体腎炎 RPGN**を呈することが多く、尿蛋白、血尿、顆粒円柱や赤血球円柱といった病的円柱、腎機能低下が見られる。また、尿細管間質性腎炎を呈

することも稀にあり、これにより腎機能障害が急速に進行することがあるため注意を要する。

厚労省難治性血管炎調査研究班によるMPAの診断基準を図5に示した¹⁹⁾。本邦のMPA診断基準の特徴としては、組織所見が得られなくても臨床症状・検査所見のみで診断できること、高頻度に認められるRPGNと肺泡出血または間質性肺炎の肺病変の2つを主要症候として取り入れていること、わが国に多いMPO-ANCAを主要検査所見に組み入れていること、判定基準を確定(definite)と疑い(probable)の2つにして早期発見例の見逃しを少なくする工夫がなされていることなどが挙げられる²⁰⁾。短期間に腎・肺・神経障害が進行する可能性があるため、速やかな診断と治療開始が望まれる。感染症や悪性腫瘍、膠原病などの鑑別疾患の除外とともに、MPO-ANCAの測定や皮膚・腎の生検により診断していく。

(診断基準) 確定、疑い例を対象とする	
【主要項目】	
(1) 主要症候	①急速進行性糸球体腎炎 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	糸球体・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	①MPO-ANCA陽性 ②CRP陽性 ③蛋白尿・血尿、BUN、血清クレアチニン値の上昇 ④胸部X線所見：浸潤陰影(肺泡出血)、間質性肺炎
(4) 判定	①確定(definite) (a) 主要症候の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及び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項目以上を満たす例 (b) 主要症候の1項目とMPO-ANCA陽性の例
(5) 鑑別診断	①結節性多発動脈炎 ②多発血管炎性肉芽腫症(旧称：ウェグナー肉芽腫症) ③好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(旧称：アレルギー性肉芽腫性血管炎/チャージ-ストラウス症候群) ④川崎動脈炎 ⑤膠原病(SLE, RAなど) ⑥IgA血管炎(旧称：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)	主要症候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平行して変動する。
(4)	治療を早期に中止すると、再発する例がある。
(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。

図5. MPAの診断基準¹⁹⁾

4-2. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(Churg-Strauss 症候群)

次に、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(Churg-Strauss 症候群)を説明する。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)は気管支喘息や好酸球性鼻炎・副鼻腔炎などのアレルギー疾患を背景に発症する、好酸球浸潤を伴った中・小血管の壊死性血管炎である²¹⁾²²⁾。ここでは、EGPAの特徴を発症要因、経過、症状、検査所見、診断基準の順に概説する。40～69歳の女性に好

発し、推定患者数は 2018 年時点で約 3400 名と言われている²³⁾²⁴⁾。

EGPA の発症要因はいまだ未解明である部分が多い。最初に EGPA 発症の外的因子について言及する。2020 年の論文によると、GPA や MPA において関連性を指摘されている農村部居住や粉塵吸入などの環境因子、薬剤、慢性感染などの外的因子の因果関係は、EGPA において証明されていなかった²⁴⁾。しかし、2021 年に発表された論文では、ANCA 陽性 EGPA の発症との関連がシリカ曝露と農業で見られ、ANCA 陰性 EGPA の発症との関連が喫煙、有機溶剤で見られたと報告された²⁵⁾。この結果から、外的因子の関与を考える必要があると推測される。続いて、EGPA 発症の内的因子について触れる。EGPA は家族内発症例が報告されていることから、遺伝的因子の EGPA の発症との関連が指摘されている²⁴⁾。既に HLA-DRB4、HLA-DPB1*03 が発症因子として報告されている²⁶⁾。さらに近年、MPO-ANCA 陽性例における HLA-DQ の関与や MPO-ANCA 陰性例における IRF5、IL5 といったバリエーションの関与が報告された²⁷⁾。既に発症因子として報告されている HLA-DRB4、HLA-DPB1*03 や MPO-ANCA 陽性例に関与しているとされる HLA-DQ は、全て抗原提示細胞に発現している HLA クラス II 分子の一種である。また、IRF5 は自然免疫細胞で働く転写因子、IL5 は抗体産生を増強するサイトカインである²⁸⁾²⁹⁾。以上の点から、上述してきたような内的因子に関与する何らかの免疫系の異常を持った患者が何らかの外的因子と接触することで、アレルギー疾患を先行して発症し、末梢血の好酸球増加を引き起こす

のではないかと考えられる。

EGPA は気管支喘息や鼻茸を伴う好酸球性副鼻腔炎が出現する第 1 相、好酸球増加をきたし肺の浸潤陰影、心臓疾患、胃腸症状が出現する第 2 相、血管炎が発症する第 3 相の 3 つの相がある。第 1 相から第 3 相までの進行は数年以内である場合が多いが、10~20 年以上の長期にわたる場合もある。多くの患者で**多発性単神経炎**による四肢末梢のしびれや筋力低下、手掌や頭皮の紫斑や結節といった皮膚病変が出現する³⁰⁾。

多くの症例では**アレルギー性鼻炎**や**好酸球性鼻副鼻腔炎**などの上気道症状、**気管支喘息**や**好酸球性肺炎**などの下気道症状が先行する。その後、**末梢血好酸球数の上昇**に伴って、全身性血管炎症状が出現する。血管炎症状としては、**グローブストッキング型**にしびれや疼痛、筋力低下が生じる**多発性単神経炎**を主とした末梢神経症状が代表的である。その他の症状としては、表4のような呼吸器症状、循環器症状、消化器症状、皮膚症状が挙げられる³¹⁾。

表4. EGPA の臓器別の症状³¹⁾

呼吸器	・気管支喘息 ・好酸球性肺炎 ・胸膜炎 ・縦隔リンパ腫大
循環器	・心筋炎 ・心膜炎 ・心不全 ・心嚢水貯留 ・不整脈
消化器	・びらんや潰瘍による腹痛 ・虚血性腸炎 ・消化管出血
皮膚	・紫斑 ・紅斑 ・皮下出血 ・皮下腫瘍
全身	・発熱 ・体重減少 ・関節痛 ・筋肉痛

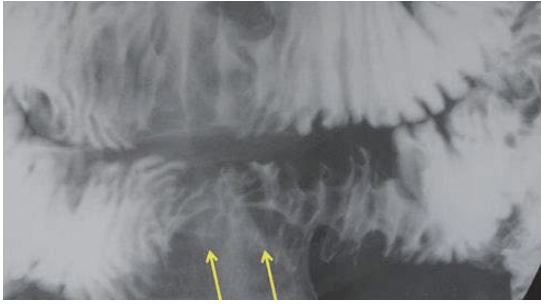


図6. 血管炎による虚血で狭窄した小腸²⁾

検査所見では、末梢血白血球の10%以上となる**著名な末梢血好酸球数増加**を示す。また、IgE、リウマトイド因子が約70%以上で陽性反応を示す¹⁾。また、MPO-ANCAの陽性を示す場合があるが、その陽性率は約40%と低く、ANCA陰性であったとしてもEGPAと診断される場合がある¹⁾³²⁾。画像所見では、肺病変がある場合に胸部X線や胸部CTにおいて異常所見が見られる¹⁾。一般的には両側性の浸潤陰影で一過性、移動性、非区域性の分布を示し、CTでは図7のように、**すりガラス様陰影**を示すことも多い¹⁾。好酸球浸潤によって気管支壁や小葉間隔壁の肥厚が見られることもある³³⁾。これらの所見は全て非特異的である³²⁾。組織所見では、図8のように、**著名な好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫性またはフィブリノイド壊死性血管炎や血管外肉芽腫**が見られる³⁰⁾³⁴⁾。

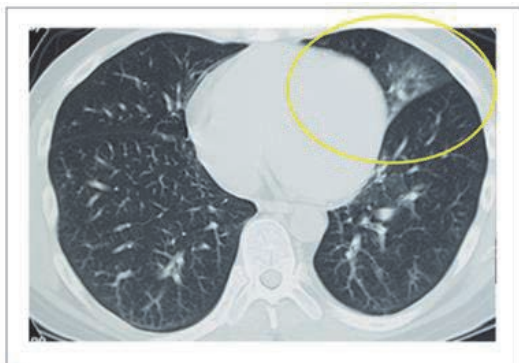
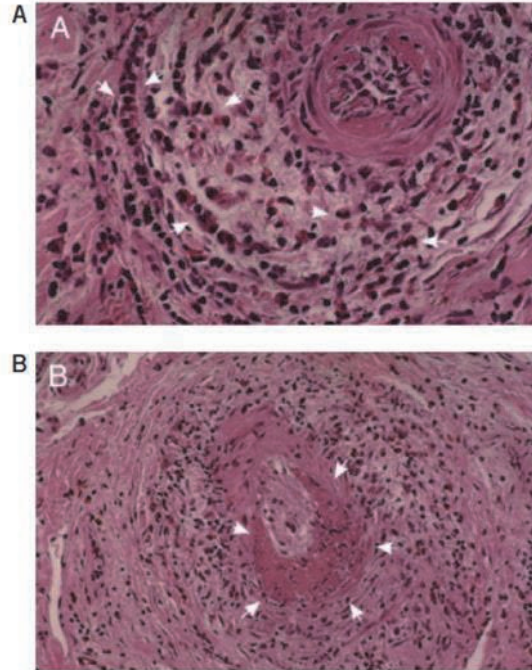


図7. 肺の陰影(胸部CT)²⁾



A: 細胞浸潤, B: フィブリノイド壊死

図8. EGPAの組織所見³⁰⁾

図8-Aと図8-bはそれぞれ好酸球が浸潤している様子とフィブリノイド壊死が見られる。

次に、EGPAの診断基準を説明する。現在、我が国の臨床現場で最も多く使用されているのは、1998年に厚生労働省が作成したEGPA分類基準である³⁴⁾。この基準を満たした場合にEGPAと診断される。

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ヵ月以内に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
主要臨床所見の1)、2) が先行し、3) が発症する
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内芽腫性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) 1.の主要臨床所見のうち、1)、2) および3) のそれぞれ1つ以上を示し、3.の主要組織所見の1項目を満たす場合 (b) 1.の主要臨床所見の3項目を満たし、2.の臨床経過の特徴を示した場合 2) 疑い (probable) (a) 1.の主要臨床所見の1項目および3.の主要組織所見の1項目を満たす場合 (b) 1.の主要臨床所見の3項目を満たすが、2.の臨床経過の特徴を示さない場合
1. 参考となる所見 1) 白血球増加 (≥ 10,000/μL) 2) 血小板増加 (≥ 400,000/μL) 3) 血清IgE増加 (≥ 600 U/mL) 4) MPO-ANCA陽性 5) リウマトイド因子陽性 6) 肺浸潤陰影

(厚生省特定疾患免疫疾患調査研究難治性血管炎分科会, 1999³⁴⁾より)

図 9. EGPA の診断基準³⁴⁾

4-3. 多発血管炎性肉芽腫症 (Wegner 肉芽腫症)

臨床分類における最後の一つである多発血管炎性肉芽腫症 (Wegner 肉芽腫症) に関して説明する。

多発血管炎性肉芽腫症 GPA は、上気道、肺、腎臓の壊死性肉芽腫と、全身の小型血管の壊死性血管炎を特徴とする疾患である。好発年齢は 40～50 代である。

非常に生命予後の悪い疾患であるが、発症早期に免疫抑制療法を開始すると高率に寛解を導入することができる。早期確定診断に ANCA の測定は極めて有用である。GPA

で認められる ANCA のサブタイプは、欧米では、ほとんどが PR3-ANCA であるが、日本では MPO-ANCA が約半数を占める。

上気道の細菌感染が契機となる場合や、細菌感染による再発が見られることが多いが、明確な原因は発見されていない。欧米では特定の HLA 抗原をもつ人に発症しやすいとの知見もあるが、我が国では特定の HLA 抗原との関連はいまだ見出されていない。しかし、最近では PR3-ANCA と炎症性サイトカインの存在下に好中球が活性化され、血管壁に固着した好中球より、活性酸素や蛋白分解酵素が放出されて血管炎や肉芽腫性炎症を引き起こすと考えられている³⁵⁾。

一般的に、初めに上気道症状で発症し、それに続いて、肺症状、腎症状の順序で発症すると考えられている。GPA の特徴的な症状を挙げる。

表 5. GPA の特異的な症状

上気道	・中耳炎 ・膿性鼻漏 ・鞍鼻 ・喉頭咽頭症状
肺	・血痰 ・咳嗽 ・呼吸困難
腎	・血尿 ・蛋白尿 ・浮腫
全身	・発熱 ・体重減少
その他	・紫斑 ・多関節炎

また、治療はステロイド投与を中心に寛解導入療法後、寛解維持療法を行う。寛解導入療法では、高用量ステロイドおよびシクロフォスファミドパルス療法を行う。それに続き、寛解維持療法では、低容量ステロイドおよび免疫抑制薬を投与する。

血液検査で、CRP 上昇、白血球数増加、PR3-ANCA または MPO-ANCA 陽性胸部 X 線や CT では空洞を伴う結節性病変

等が見られる。気管支、血管束に接する最大11mm 大の多発結節影が見られる³⁶⁾。

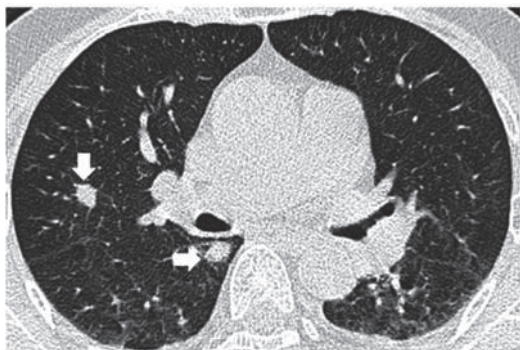


図 10. GPA の CT 所見³⁶⁾



図 11. 鞍鼻³⁷⁾

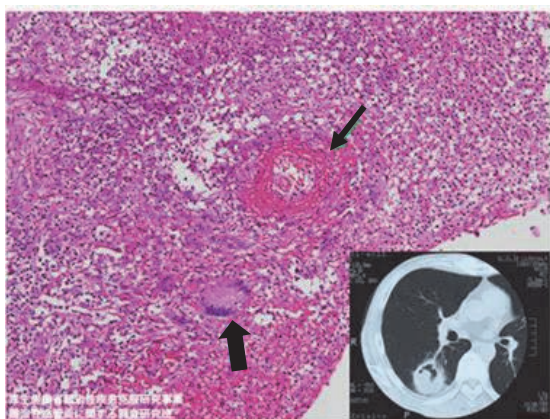


図12. GPA の壊死性肉芽腫³⁸⁾

図 12 は右肺下葉に空洞性病変がみられ、腫瘍の可能性の疑いがあり、部分切除術が

行われた症例の肺組織標本である。フィブリノイド壊死を伴う血管炎(→)と近傍に好中球や多核組織球(⇨)を伴う肉芽腫様炎症像を認める³⁸⁾。

5. 薬剤誘発 ANCA 関連血管炎

ここでは、ANCA 関連血管炎の臨床分類には含まれていない薬剤誘発 ANCA 関連血管炎について議論する。

5-1. 薬剤誘発 ANCA 関連血管炎

薬剤誘発 ANCA 関連血管炎は、基礎疾患のある患者が薬物療法中に発症する可能性のある ANCA 関連血管炎である。

CHCC2012 で提唱された新しい疾患カテゴリーであり、ほとんどすべての薬剤系統で発症する可能性がある³⁹⁾⁴⁰⁾。原因となる薬剤としては以下のようなものが挙げられる。

表 6. 薬剤誘発 ANCA 関連血管炎の原因となる主な薬剤の一覧³⁹⁾

種類	例
抗甲状腺薬	プロピルチオウラシル
	ベンジルチオウラシル
	メチマゾール
抗生物質	ミノサイクリン
	セフトキシム
	ニトロフラントイン
	ガレノキサシン
免疫抑制剤	D-ペニシラミン
血管拡張薬	ヒドララジン
抗不整脈薬	プロカインアミド
高尿酸血症治療薬	アロプリノール
駆虫薬	レバミゾール
抗てんかん薬	フェニトイン
抗リウマチ薬	スルファサラジン

表6に挙げた原因薬剤のうち、特に**抗甲状腺薬**の**プロピルチオウラシル PTU**の頻度が多い。PTUによるANCA関連血管炎の発症率は1万人あたり0.47-0.71人だが、無症状の場合も多く、MPO-ANCAが陽性であっても血管炎を発症するのは4-6.5%である⁴⁰⁾⁴¹⁾。薬剤誘発ANCA関連血管炎においては主にMPO-ANCAが出現し血管炎を誘発するとされているが、MPO-ANCAとPR3-ANCAの両方が出現する症例も報告されている³⁹⁾。

薬剤誘発ANCA関連血管炎の機序は未だに不明な点が多いが、以下の二つの説が推測されている。1つ目は**薬剤によるNETs分解阻害説**である⁴⁰⁾。ANCA関連血管炎総論においても述べられているように、ANCA関連血管炎の発症はNETsと呼ばれる構造物が深く関わっていると考えられている。原因薬剤として最も多い**プロピルチオウラシル PTU**については、PTUを添加した際に誘導されるNETsがDNase Iに抵抗性があることが示されている⁴²⁾。これによって、NETsが分解されにくい状態となり、MPO-ANCAの産生が促され、血管炎の発症に繋がるという仮説が立てられている⁴⁰⁾。2つ目は**アポトーシス説**である。**スルファサラジン**等の薬剤は好中球のアポトーシスを誘導することでMPOをはじめとする細胞質内の標的抗原が細胞表面に表出され、ANCAと結合して好中球のさらなる活性化が引き起こされることで発症するという説である⁴³⁾。他には、薬剤による免疫寛容と誘導とそれに伴う抗体産生促進説、Toll-like receptor 9とNALP inflammasomeを介した自然免疫が関与する説、遺伝子背景の関与等も注目されている⁴³⁾。

薬剤誘発ANCA関連血管炎の症状として、他のANCA関連血管炎に似た皮膚や多臓器の症状が出現する。ANCA関連血管炎ではない薬剤性血管炎が薬剤投与から2週間以内であるのに対し、薬剤誘発ANCA関連血管炎の場合は症状の出現まで**平均2-3年**と、発症するまでの期間が比較的長期であることが特徴である⁴⁰⁾。薬剤誘発ANCA関連血管炎における頻度の多い症状としては以下のようなものが挙げられる。

表7. 薬剤関連ANCA関連血管炎にみられる症状⁴²⁾

自覚症状	<ul style="list-style-type: none"> ・発熱 ・倦怠感 ・関節痛、筋痛 ・多彩な皮疹 ・しびれ、神経痛 	} 全身症状(初期)
他覚症状	<ul style="list-style-type: none"> ・腎: 顕微鏡的血尿、蛋白尿 ・末梢神経: しびれ、神経痛 ・眼: 充血、強膜炎 ・鼻: 鼻出血、鼻痛 ・肺、胸膜: 咳嗽、血痰、咯血、胸痛 ・消化器: 下血、腹痛 	

薬剤誘発ANCA関連血管炎と診断された場合、**原因となる薬剤の投与を早急に中止することを最優先**とする。原因薬剤の中止によりANCA関連血管炎の症状は1~4週間以内に改善することが多いが、重症例に対しては**ステロイド**や**免疫抑制薬**の投与を考慮する⁴⁰⁾。

診断に際しては早い段階から薬剤服用歴を聴取したうえで、早急に尿検査や血液検査を行う。尿検査では尿蛋白・尿潜血陽性や尿沈渣での赤血球多数、赤血球円柱、果

粒円柱がみられる。血液検査では BUN・Cr・白血球数・好酸球数・血小板数の増加や炎症を示す CRP 増加と赤沈亢進がみられる。蛍光抗体法などでは MPO-ANCA や PR3-ANCA が陽性となる⁴⁰⁾。次に、薬剤誘発 ANCA 関連血管炎の組織像について説明する。

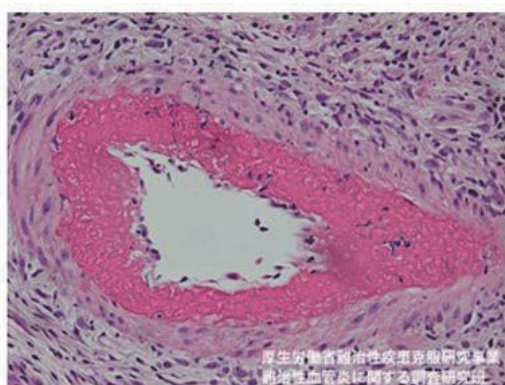


図 13. PTU で誘導された MPO-ANCA 陽性の壊死性動脈炎³⁹⁾

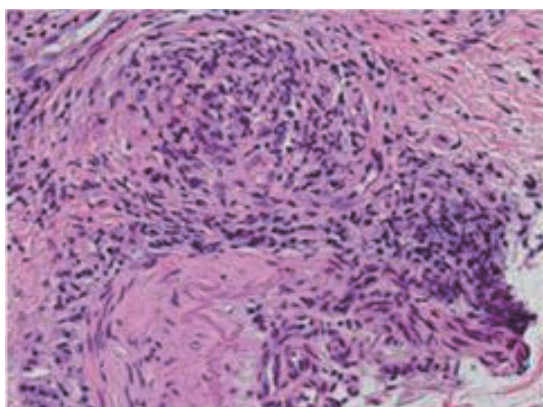


図 14. メチル酸ガレノキサシンで誘導された MPO-ANCA、PR3-ANCA 陽性の血管炎 (HE 染色)⁴⁴⁾

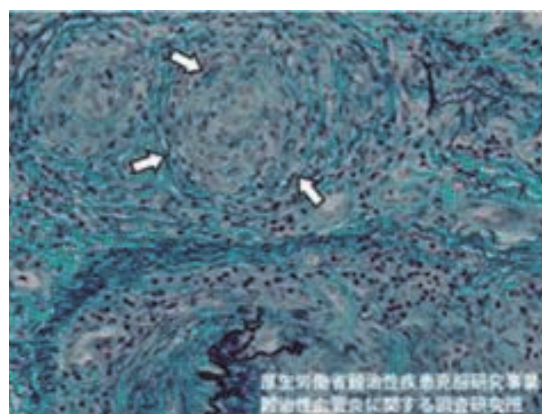


図 15. メチル酸ガレノキサシンで誘導された MPO-ANCA、PR3-ANCA 陽性の血管炎 (Elastica-Masson 染色)⁴⁴⁾

図 13 では、内膜から中膜にかけて**フィブリノイド壊死**が認められる³⁹⁾。図 14 の HE 染色像では、内弾性板の破壊がみられる癒痕期の動脈炎に加え、**肉芽腫性血管炎**が認められる。また、図 15 の Elastica-Masson 染色では弾性線維が細かく断裂していることが分かる⁴⁴⁾。これより、薬剤誘発 ANCA 関連血管炎では他の ANCA 関連血管炎で見られるような組織像と似た像が示されるということが分かる。

5-2. PTU による ANCA 関連血管炎

薬剤誘発 ANCA 関連血管炎の原因薬剤の中でも頻度が高いとされている PTU による ANCA 関連血管炎についてここで言及する。PTU による治療を受けた患者のうち、37.5%が MPO-ANCA 陽性であり、そのうち、MPO-ANCA 陽性となった患者の割合は PTU による治療の延長とともに増加した、という結果を示した研究がある⁴⁵⁾。しかし、MPO-ANCA 陽性の患者でも症状が見られない患者が半数以上であり⁴⁵⁾、MPO-ANCA が陽性であることが、ANCA 関連血管炎が

引き起こされることにつながるとは限らないと考えられる。また、80例もの抗甲状腺薬によるPTU関連血管炎の症例の一つの検討において、主な臨床症状として発熱、関節痛、紫斑、尿所見異常、臓器症状として腎症状(86.2%)、呼吸器症状(33.7%)、皮膚症状(33.7%)等があげられている⁴⁶⁾。PTU内服からMPO-ANCA関連血管炎の発症までの期間は1年半から3年程度が多いが、発症まで5、6年ほど期間があった症例もあり、発症までの期間は様々である⁴⁷⁾。

PTUを使用する際にはMPO-ANCAが産生される可能性が高いことを念頭に置き、ANCA関連血管炎による症状等がみられた場合には、**早期にPTU投与を中止すること**が重要である。

6. 最新治療

今回は最新治療に関して、「リツキシマブのB細胞除去療法による副腎皮質ステロイドの使用量削減」、「新たな治療薬アバコパン」の2つを取り上げる。

6-1. リツキシマブのB細胞除去療法

リツキシマブのB細胞除去療法による副腎皮質ステロイドの使用量の削減に関する研究について説明する。B細胞の除去は特異的な傷害によって引き起こされ、それは**補体依存性細胞傷害作用(CDC)**や**抗体依存性細胞傷害作用(ADCC)**によって引き起こされる。本研究の目的は大量の副腎皮質ステロイド使用によって引き起こされる副作用の発生頻度の低下の有無を検証することである。従来の治療ではステロイドの使用に伴い、副作用として感染症等が問題となっていた。しかし、新たな治療法では治療効果を維持

しつつ、**副腎皮質ステロイドの使用量を従来の1/3程度に抑えられる**ことが明らかとなった。実際に、臨床試験の中では**重篤な副作用の発生頻度の大きな低下**が確認された⁴⁸⁾。

本研究の結果により、大量の副腎皮質ステロイドと免疫抑制剤の併用治療で約80%の患者の寛解を達成することが可能となったことが確認された。一方で、併用療法によって寛解率が大きく上昇した原因として、大量の副腎皮質ステロイド投与に起因する感染症や骨粗鬆症、脂質・糖代謝異常等の副作用が大きな問題として発生した。ANCA関連血管炎は自己免疫疾患の中でも、抗体の産生源であるB細胞の関与が強い疾患であると認識されていた。近年では、自己免疫疾患に対するリツキシマブによるB細胞除去療法の臨床応用が進められていて、研究チームはANCA関連血管炎においてもリツキシマブによるB細胞除去療法を利用することで副腎皮質ステロイドの使用量を抑えることができ、そのうえで副作用の少ない治療を実現することができるのではないかという結論に至った⁴⁸⁾。

6-2. 新たな治療薬「アバコパン」

ANCA関連血管炎に分類されるMPAおよびGPAに対する新しい治療薬として、「タブネオス®カプセル10mg」(商品名)が2021年に日本で承認された⁴⁹⁾。この薬の一般名は**アバコパン(avacopan)**である⁵⁰⁾。アバコパンは、**C5a受容体(C5aR)**を介して**C5a**という補体を選択的に遮断する⁵¹⁾。C5aは好中球等を炎症部位に呼び寄せる走化性因子として働くが、これを遮断することで血管を障害する好中球等の過剰な働きを抑え、抗炎症作用をもたらすと考えられている⁵¹⁾。アバコ

パンの有効性を証明するために、アバコパンと副腎皮質ステロイドであるプレドニゾンを対照として、二重盲検比較試験 (ADVOCATE 試験) が英国で実施された。ADVOCATE 試験では、アバコパン 30 mg を 1 日 2 回経口投与する群とプレドニゾンを用量漸減スケジュールで投与する群に分けた。この際、全例がシクロフォスファミドに続いてアザチオプリン、またはリツキシマブの投与を受けた。結果は、アバコパンはプレドニゾン漸減に対して、26 週の時点での寛解に関して非劣性を示したが、優越性は示さず、52 週の時点での持続的寛解に関しては優越性を示した⁵¹⁾。表 7 にその詳細を示す。BVAS とは、バーミンガム血管炎活動性スコアのことであり、0~63 で評価され、スコアが高いほど疾患活動性が高いことを示す。1 つ目の主要エンドポイントは寛解とし、26 週時点で BVAS が 0 であり、直近の 4 週間にグルココルチコイドの使用がないことと定義された。2 つ目の主要エンドポイントは持続的寛解とし、26 週と 52 週の両時点での寛解と

定義された。また、血管炎の悪化を除く重篤な有害事象は、アバコパン群で 37.3% とプレドニゾン群で 39.0% に発現した⁵¹⁾。僅かだが、アバコパンの方がプレドニゾンよりも重篤な副作用のリスクが低いことが考えられる。

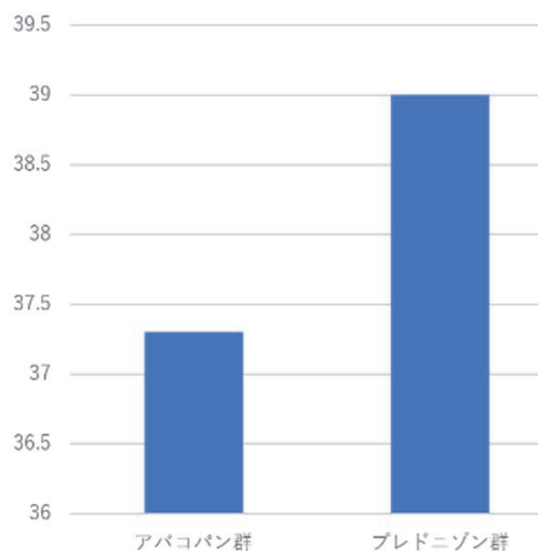


図 16. ADVOCATE 試験における副作用の発現率の比較⁵¹⁾
(左:アバコパン群、右:プレドニゾン群)

表 8. ADVOCATE 試験の結果⁵¹⁾

	ベースライン時の BVAS の平均値	26 週時点での寛解 (1 つ目の主要エンドポイント)	26 週時点での寛解の割合	52 週時点での持続的寛解 (2 つ目の主要エンドポイント)	52 週時点での持続的寛解の割合
アバコパン群	16	120 例	72.3% (120/166)	109 例	65.3% (109/166)
プレドニゾン群	16	115 例	70.1% (115/164)	90 例	54.9% (90/164)

現在、MPA 及び GPA の寛解導入療法では、標準治療として、**低用量のグルココルチコイドと免疫抑制薬の併用**が推奨されている。しかし、グルココルチコイドと免疫抑制薬には、重篤な副作用の危険性が指摘されている。ADVOCATE 試験の結果から、アバコパンは、重篤な副作用の危険性が高いグルココルチコイドの投与量の減少または投与期間の短縮を可能とし、再燃を抑制することができる新たな治療方法として期待されている⁴⁹⁾。

7. 考察

ここでは、私たちが ANCA 関連血管炎に関して、更なる考察を展開する。取り上げる題は「GPA および MPA に対するリツキシマブの効果」、「ANCA 関連血管炎と生物学的製剤」、「リツキシマブが EGPA に適用されない原因」である。

7-1. GPA および MPA に対するリツキシマブの効果

リツキシマブは、ステロイドやシクロフォスファミドによる治療にあたる既存治療による寛解導入が困難な場合や再発を繰り返す場合、シクロフォスファミドの使用が禁忌である場合

に適応される。本邦では GPA および MPA において、2013 年に保険適応となった、比較的新しい治療法である⁵²⁾。ここでは GPA や MPA におけるリツキシマブの作用機序および副作用について述べる。

最初にリツキシマブの作用機序を概説する。リツキシマブは pre-B 細胞、成熟型 B 細胞の細胞膜表面に発現する CD20 に対するヒト型モノクロナール抗体製剤である⁵³⁾。リツキシマブは CD20 に結合することで 2 つの作用を示し、B 細胞を枯渇させて免疫系の働きを抑制する⁵³⁾。1 つ目は**補体依存性細胞障害(CDC 作用)**である。これはリツキシマブが CD20 に結合することで補体系を活性化し、B 細胞の枯渇を促進するという作用である⁵³⁾。2 つ目は**抗体依存性細胞障害(ADCC 作用)**である。これは B 細胞に結合したリツキシマブの Fc 部分を NK 細胞やマクロファージが認識し、B 細胞をアポトーシスに導くという作用である⁵³⁾。GPA および MPA は ANCA による中・小血管の障害が基本病態である。したがって、GPA や MPA におけるリツキシマブの使用は**末梢血中の B 細胞を減少させて ANCA の産生を抑制**することで、症状の出現を抑える効果が期待できる⁵³⁾⁵⁴⁾。

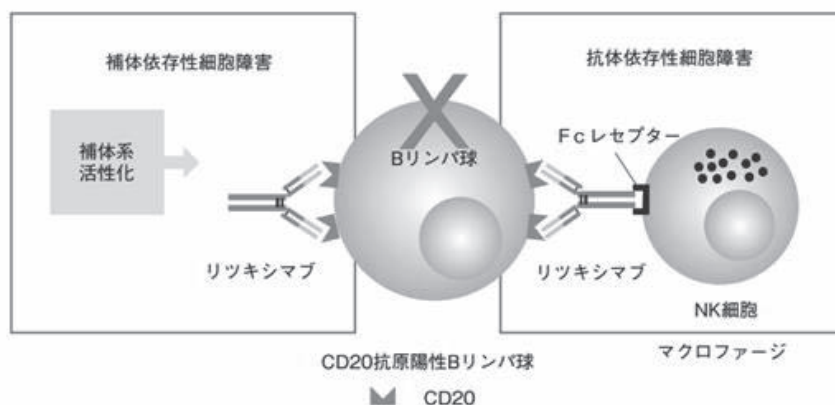


図 17. リツキシマブの作用機序⁵⁴⁾

続いてリツキシマブの副作用について、他の自己免疫疾患と比較しながら概説する。上述したようにリツキシマブは CD20 を発現する B 細胞の関わる免疫系を非特異的に抑制する⁵³⁾。したがって、ANCA を産生する B 細胞以外の B 細胞も枯渇するため、それに伴い、感染症等のリスクが高まると考えられる。ここで、私たちは ANCA を産生する B 細胞のみを特異的に抑制あるいは除去する薬剤の開発が直接的な副作用の発現の低下につながるのではないかと考えた。

そこで、それらの細胞に共通して発現する、または発現している割合が多い細胞マーカー等を発見し、それらの細胞を完全に傷害するような作用機序を持つ薬剤を製作することができれば、上に記述した薬剤を実際に適応することができるのではないかと考える。しかし、条件に合致するような薬剤の開発は厳しいものと考えられる。そこで、より現実的であると考えられる条件として提案するのは、ANCA を産生する B 細胞を部分的に傷害し、ANCA の産生を抑制する、という方針である。いずれにしても、この提案では、ANCA を産生する B 細胞を特異的に発見することが必須である。そして、この薬剤の研究が ANCA 関連血管炎の新たな治療薬の研究の今後の展望とする。

また、GPA および MPA においてリツキシマブを用いたときの副作用の出現について言及する。Hans-Peter Tony らによると、GPA および MPA に対するリツキシマブ投与による感染症の発症率は、他の自己免疫疾患の場合と比較して大きな有意差は見られなかった⁵⁴⁾。ただし、リツキシマブによる治療後の死亡者数は GPA で最も多く、主な死因は感

染だった⁵⁵⁾。また、分子標的薬による過敏性反応である IRR(インフュージョン・リアクション)、アレルギー反応の発症率に関しても、他の自己免疫疾患の場合と比較して大きな有意差はなかった⁵⁵⁾。

以上のことを簡潔にまとめる。リツキシマブ投与による副作用には、感染、IRR、アレルギー反応等があり、それらは他の自己免疫疾患の場合と同程度に認められ、頻度は特別に多いという発見は得られなかった。しかし、感染は GPA および MPA において、死因となるほど重篤になる場合もある副作用であることが明らかとなった⁵⁵⁾。

7-2. ANCA 関連血管炎と生物学的製剤

膠原病全般で広く用いられている薬剤として、生物学的製剤が挙げられる。ここでは、その生物学的製剤の ANCA 関連血管炎における有効性について検討および考察を進める。

まず初めに、生物学的製剤とは、一体どのようなものであるかを説明する。生物学的製剤は、生物学の中心理論である転写と翻訳の過程を利用して作られる薬剤である。具体的な製造過程については言及しないが、遺伝子組み換え等をはじめとするバイオテクノロジーを用いて、本来生体内で産生されるタンパク質などの物質を生体外で産生し、点滴や皮下注射で投与する。このとき、経口投与を行われないのは、生物学的製剤の主体がタンパク質であるために、消化されてしまうためである。現在用いられている多くの生物学的製剤の正体は、抗体である。抗体は、本来生体内に存在する形質細胞によって産生され、抗原に結合することで、異物の排除に貢献し、獲得免疫機構の中心的な

役割を担っている。抗体は、病原体を直接的に殺傷する効力は有しないが、抗原と結合することで、不活性化したり、病原体をマーキングして他の免疫細胞に貪食させる能力、所謂オプソニン化能を有している。生物学的製剤では、抗体のかかる能力を利用して、膠原病や癌等の病の原因を断っている。

以下、ANCA 関連血管炎で利用し得る生物学的製剤の範囲を絞って概説していく。前章で叙述した通り、ANCA 関連血管炎の中心的な病態は、小血管の炎症である。そこで、抗体を血管内に投与し、炎症に関連する物質に結合させ、不活性化あるいはオプソニン化することで血管炎の治療を展開する、というのが生物学的製剤を利用した治療法の方針である。ANCA 関連血管炎には、顕微鏡的多発血管炎 MPA・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 EGPA・多発血管炎性肉芽腫症 GPA の3つの種類があるが、これらはそれぞれの病態生理を有している。しかし、これらは抗好中球細胞質抗体 ANCA を有していることが共通点としてあることは先述しているが、この抗体を利用することが第一に思い浮かべられる。ここで、注意が必要なのは、MPO-ANCA 陽性が特徴的である MPA と EGPA は必ず MPO-ANCA 陽性で、PR3-ANCA 陰性であるとは限らないことである。PR3-ANCA も同様に、GPA が必ず PR3-ANCA 陽性で、MPO-ANCA 陽性となるとは限らない。ただし、MPA は MPO-ANCA 陽性率が非常に高いため、MPA に対する生物学的製剤を用いた治療は比較的有用であると考えられる。一方で、EGPA は MPO-ANCA 陽性率が MPA に劣り、同時に生物学的製剤による治

療効果の低下が予測される。そして、MPA では EGPA よりも MPO-ANCA および PR3-ANCA 陽性率が低くはないが、結果として高値を示していないため、MPA と比較すると生物学的製剤の有用性は低下する。

実際に、ANCA 関連血管炎に対して、生物学的製剤の投与が有用性を示した報告が増えてきているが、それと同時に有害事象が生じているため、投与には注意が必要である⁵⁶⁾。主な有害事象は重症感染症、血栓症、B 細胞リンパ腫などの重篤なものである。さらに、生物学的製剤の有害事象の一つとして血管炎が挙げられるため、ANCA 関連血管炎に対して生物学的製剤を投与することは非常に慎重になる必要がある⁵⁶⁾。ここまで抗好中球細胞質抗体 ANCA の割合に応じた生物学的製剤の有用性について述べた。先述した通り、様々な研究結果で生物学的製剤の有効性は示されている。しかし、ANCA 関連血管炎は3種類に分かれ、抗体の割合が異なるのも必然である。その点や生物学的製剤による副作用として血管炎があることを考慮すると、ANCA 関連血管炎に対して消極的な姿勢になり、他の治療法を優先するのは自然な考えであると言える。ANCA 関連血管炎に対する生物学的製剤の適応は更なる研究が必要となりそうだ。

7-3. リツキシマブが EGPA に適用されない原因

EGPA に対するリツキシマブの効果の有無に関して論を展開する。この考察は、2014年のARDに搭載された論文「リツキシマブはEGPAに効くのか」⁵⁷⁾に基づいたものである。

本研究はEGPA患者41人に対して、リツ

キシマブを投与して寛解率を観察した研究である。結果は良好であり、EGPA に対するリツキシマブ治療は 41 人のうち、31 人に副作用が見られたが、寛解率は良好であった。この結果から、リツキシマブは EGPA に対する治療として有効である可能性が示唆されているという趣旨であった⁵⁷⁾。しかし、リツキシマブの使用はいまだに承認されていない。そこで、私たちはこの結果を踏まえて、次のような考察を展開した。

ANCA 関連血管炎のさらなる研究は不可欠である。

基本的な病態において MPA と GPA は非常に類似していること、そしてリツキシマブが EGPA に効果を示したことから、EGPA もそれらと同様の病態を持つ。しかし、割合の観点から、EGPA では好酸球性、つまりアレルギー性の病態が強い。これが他の疾患との大きな相違点であり、MPA および EGPA との違いを生み出している原因なのではないかと考えた。そのため、先述した研究内容と同様に、他の血管炎とは異なり、副作用が多く見られるリツキシマブの治療よりもアレルギー性を抑える治療を行う方が有効であると考えられる。2018 年にステロイド反応性が不十分な症例に対して、メボリズマブの使用が承認され、高い効果とステロイドの減量効果が得られたことが私たちの考察をより支持していると考え²⁴⁾⁵⁷⁾。

9. 結語・まとめ

今回、ANCA 関連血管炎の概要、各論、最新治療を説明した。紹介した二つの最新治療はともにリアルタイムなものであり、ANCA 関連血管炎に対する治療の顕著な進歩がみられる。しかし、解明されていないことも多く残っている。そのため、今後の

あとがき

血管炎総論、ANCA 関連血管炎総論および各論、薬物誘発 ANCA 関連血管炎、最新治療および考察を展開したが、それらを通して、ANCA 関連血管炎に対する知識を得ることができたと思う。しかし、ANCA 関連血管炎に関しては原因などいまだに完全には解明されていないことも多い。そして、本疾患に対してより良い治療を考察する研究が多く展開されている。先述した通り、ANCA 関連血管炎に関する研究が今後も目を離せないということを実感するように、最新治療や考察の章で様々な研究の内容を取り入れた次第である。最後に、本ジャーナルが ANCA 関連血管炎の基礎的な内容である総論および各論、薬物誘発 ANCA 関連血管炎に関して知識を深め、最新治療や研究に興味を持つ手助けや契機となりましたら、非常に幸いです。

令和 4 年 5 月
昭和大学 医学部医学科 番

参考文献

- 1) 磯部光章, 天野宏一, 有村義宏ほか. 血管炎症候群の診療ガイドライン(2017年改訂版). 2018. [参照 2022.5.19]
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2017_isobe_h.pdf
- 2) 慶應義塾大学リウマチ・膠原病内科. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症. 慶應義塾大学. KOMPAS 慶應義塾大学病院医療・健康情報サイト. 2017. [参照 2022.5.19]
<https://kompas.hosp.keio.ac.jp/sp/content/s/000618.html>
- 3) 岩月 啓, 照井 正, 石河 晃ほか. 血管・リンパ管の疾患および紫斑. 標準皮膚科学 第11版. 東京. 医学書院. 2020. p203. [参照 2022.5.19]
- 4) 黒川清. ハリソン内科学第5版. 東京. 2017. p1890. [参照 2022.5.19]
- 5) 帝人ファーマ株式会社. ANCA 関連血管炎における好中球細胞外トラップ (NETs) の関与. [参照 2022.5.19]
https://www.anca-aav.com/egpa_clinical_message/NETs/index.html
- 6) 矢崎義雄. 内科学 第11版 III. 東京. 朝倉書店. 2017. p779-781 [参照 2022.5.19]
- 7) 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業. 顕微鏡的多発血管炎. 難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究. [参照 2022.5.19]
<https://www.vas-mhlw.org/html/kaisetsu-iryu/3-1-1.html>
- 8) 一般社団法人 日本リウマチ学会. 顕微鏡的多発血管炎(MPA). [参照 2022.5.19]
https://www.ryumachi-jp.com/jcr_wp/media/2021/02/mpa.pdf
- 9) 榎野博史ら. 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン(2014年改訂版). [参照 2022.5.19]
<https://www.vas-mhlw.org/pdf/results/aav-guideline.pdf>
- 10) 難病情報センター. 特定疾患医療受給者証所持者数. [参照 2022.5.19]
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>
- 11) Sada KE, Yamamura M, Harigai M, et al. Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. Arthritis Res Ther 2014; 16: R101. PMID: 24758294. [参照 2022.5.19]
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24758294/>
- 12) Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, et al. Genetic background of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: association of HLA-DRB1*0901 with microscopic polyangiitis. J Rheumatol 2003; 30: 1534-1540. [参照 2022.5.19]
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12858454/>
- 13) Mukhtyar C, Flossmann O, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism

systemic vasculitis task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(7): p1004-10. [参照 2022.5.19]
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17911225/>

14) Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C, Cohen P, Mahr A, Le Guern V. 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*. 2005; 84 (5) : p323-30. [参照 2022.5.19]
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148732/>

15) Yamagata K, Usui J, et al. ANCA-associated systemic vasculitis in Japan: clinical features and prognostic changes *Clinical and experimental nephrology*. 2012; 16 (4) : 5808. [参照 2022.5.19]
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22350463/>

16) Oh JS, Lee CK, et al. Clinical features and outcomes of microscopic polyangiitis in Korea. *Journal of Korean medical science*. 2009; 24 (2) : p269-74. [参照 2022.5.19]
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19399269/>

17) 難病情報センター. 顕微鏡的多発血管炎(指定難病43). [参照 2022.5.19]
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/245>

18) 顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA). 慶応義塾大学リウマチ・膠原病内科. KOMPAS 慶応義塾大学病院

医療・健康情報サイト. [参照 2022.5.19]
https://kompas.hosp.keio.ac.jp/sp/content_s/000616.html

19) 吉田雅治, 小林茂人ら. 中・小型血管炎の臨床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; p239-246. [参照 2022.5.19]

20) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業) 難治性血管炎に関する調査研究班 有村義宏, 難治性腎疾患に関する調査研究班 丸山彰一, びまん性肺疾患に関する調査研究班 本間栄. 診断と分類基準. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン(2014年改訂版). 2014: p19-24. [参照 2022.5.19]

21) *Am J Pathol*. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. 1951; 27: p277-301. [参照 2022.5.19]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1937314/>

22) 佐田憲映. 免疫・炎症疾患のすべて. 中小型血管炎. *日本医師会雑誌*. 2020;149 特別号(2):p194-196. [参照 2022.5.19]

23) Gioffredi A, Maritati F, Oliva E, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Front Immunol* 2014; 5: p549. [参照 2022.5.19]
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2014.00549/full>

24) 谷口正実, 関谷潔史, 上出庸介ら. 2. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症. *アレルギー*. 2020;69(5): p293-303. [参照 2022.5.19]
<https://www.jstage.jst.go.jp/article/arerugi>

[/69/5/69_293/_pdf](#)

25) Federica Maritati, Francesco Peyronel, Paride Fenaroli, et al. Occupational Exposures and Smoking in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A Case-Control Study. *Arthritis & Rheumatology*. 2021;73(9): p1694-1702. [参照 2022.5.19]
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41722>

26) Bonatti F, Reina M, Neri TM, Martorana D. Genetic Susceptibility to ANCA-Associated Vasculitis: State of the Art. *Front Immunol*. 2014; 5: 577. [参照 2022.5.19]
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2014.00577/full>

27) 厚労省科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業, 有村義宏, 丸山彰一, 本間栄編, ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017. 東京. 診断と治療社.2017. [参照 2022.5.19]

28) 藩龍馬. 樹状細胞における転写因子 IRF5 の新規機能解明. 上原記念生命科学財団研究報告集. 2019. 33. 170. [参照 2022.5.19]

https://www.ueharazaidan.or.jp/houkokushu/Vol.33/pdf/summary/170_summary.pdf

29) 高津聖志. IL-5 とアレルギー性疾患. *アレルギー*. 2018; 67(2): p108-113. [参照 2022.5.19]

https://www.istage.ist.go.jp/article/areruigi/67/2/67_108/_pdf

30) Greco A, Rizzo MI, et al. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmunity Rev*. 2015; 14: 341-8. [参照 2022.5.19]

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25500434/>

∟

31) 釣木澤尚実, 押方智也子. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の診断・病態・治療—最新の話題も含めて—. *IRYO*. 2018. 72(10): p393-401. [参照 2022.5.19]

<https://iryogakkai.jp/2018-72-10/393-41.pdf>

32) Sada KE, Amano K, Uehara R, et al. Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan. A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan. *Mod Rheumatol* 2014; 24: p640-644. [参照 2022.5.19]

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24289197/>

∟

33) Feragalli B, Mantini C, Sperandeo M, et al. The lung in systemic vasculitis: radiological patterns and differential diagnosis. *Br J Radiol*. 2016; 89: 20150992. [参照 2022.5.19]

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26876879/>

∟

34) 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. [参照 2022.5.19]

35) 難病情報センター. 難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班. [参照 2022.5.19]

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4012>

36) 浮地太郎. 血管炎症候群 1—多発血管炎性肉芽腫症(Wegener 肉芽腫症). 2015. 58; 2; p106-109. [参照 2022.5.19]

https://www.jstage.jst.go.jp/article/orltokyo/58/2/58_106/_pdf

37) 慶應義塾大学病院リウマチ・膠原病内科. 多発血管炎性肉芽腫症. 慶應義塾大学. KOMPAS 慶應義塾大学病院医療・健康情報サイト. 2017. [参照 2022.5.19]

<https://kompas.hosp.keio.ac.jp/sp/content/s/000617.html>

38) 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業. 難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究. 多発血管炎性肉芽腫症(Wegener 肉芽腫症). [参照 2022.5.19]

<https://www.vas->

[mhlw.org/html/pathology/atlas/6-2.html](https://www.vas-mhlw.org/html/pathology/atlas/6-2.html)

39) 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業. 難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究. 薬剤関連抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎(1). [参照 2022.5.19]

<https://www.vas->

[mhlw.org/html/pathology/atlas/23-1.html](https://www.vas-mhlw.org/html/pathology/atlas/23-1.html)

40) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 血管炎による腎障害(ANCA 関連含む). [参照 2022.5.19]

<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai->

[11121000-Iyakushokuhinkyoku-](https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-)

[Soumuka/0000209221.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000209221.pdf)

41) Chen M, et al.: Propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated 19 vasculitis. *Nat Rev Nephrol.* 8: p476-83, 2012. [参照 2022.5.19]

42) Nakazawa D, et al.: Abnormal conformation and impaired degradation of propylthiouracil-induced neutrophil extracellular traps: implications of disordered neutrophil extracellular traps in a rat model of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 64:3779-87, 2012. [参照 2022.5.19]

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.34619>

43) Gilligan HM, et al.: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies interact with primary granule constituents on the surface of apoptotic neutrophils in the absence of neutrophil priming. *J Exp Med.*1996;184: 2231-41. [参照 2022.5.19]

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2196384/>

44) 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業. 難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究. 薬剤関連抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎(2). [参照 2022.5.19]

<https://www.vas->

[mhlw.org/html/pathology/atlas/23-2.html](https://www.vas-mhlw.org/html/pathology/atlas/23-2.html)

45) Sera N, Ashizawa K, Ando T, Abe Y, Ide A, Usa T, Tominaga T, Ejima E, Yokoyama N, Eguchi K. Treatment with propylthiouracil is associated with appearance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in some patients with Graves' disease. *Thyroid.* 2000 Jul; 10(7): p595-9. [参照 2022.5.19]

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10958312/>

∟

46) 井上誠,岡崎貴裕,北園貴子ら.バセドウ病に対する Propylthiouracil (PTU) 治療再開後 1 ヶ月で顕微鏡的多発血管炎を発症した一例および過去の報告 79 例の文献的考察. *臨床リウマチ;* 2010 :22(2). p243-249. [参照 2022.5.19]

https://www.jstage.jst.go.jp/article/cra/22/2/22_243/_pdf/-char/ja

47) 小林花神,堀口高彦,伴直昭ら. Propylthiouracil 内服開始 6 年 4 ヶ月後に発症した MPO-ANCA 関連血管炎の 1 例. *アレルギー;* 2019: 58(11). p1530-1535.

- [参照 2022.5.19]
https://www.istage.jst.go.jp/article/arerugi/58/11/58_KJ00005878724/_pdf
- 48) 中込 大樹ら. 国立大学法人山梨大学. 指定難病 顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症の新たな治療法を開発. 副腎皮質ステロイドの使用量を 1/3 程度に抑え、副作用減に大きな効果. 2021. [参照 2022.5.19]
<https://www.yamanashi.ac.jp/wp-content/uploads/2021/06/20210602pr.pdf>
- 49) キッセイ薬品工業株式会社. 選択的 C5a 受容体拮抗薬「タブネオス®カプセル 10mg」国内における製造販売承認取得のお知らせ. 2021. [参照 2022.5.19]
<https://www.kissei.co.jp/news/uploaded/e07210747831692f1b9abdddccb23cef.pdf>
- 50) キッセイ薬品工業株式会社. タブネオス®カプセル 10mg 添付文書. 2021.9(第 1 版). [参照 2022.5.19]
https://di.kissei.co.jp/dst01/pdf/di_tv01.pdf
- 51) David R.W. Jayne, M.D., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Thomas J. Schall, Ph.D., and Pirow Bekker, M.D, Ph.D. for the ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. The New England Journal of Medicine. 2021; 384: p599-609. [参照 2022.5.19]
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2023386>
- 52) 川上純, 福井翔一, 岩本直樹. リツキシマブ. Clin Rheumatol Rel Res. 2017. 29: p276-280. [参照 2022.5.19]
https://www.istage.jst.go.jp/article/cra/29/4/29_276/_pdf/-char/ja
- 53) 要伸也. 糸球体疾患の分子標的治療. 日腎会誌. 2016; 58(4): p556-561. [参照 2022.5.19]
https://jsn.or.jp/journal/document/58_4/556-561.pdf
- 54) 小林茂人. ANCA 関連血管炎の診断の難しさと治療の重要性: 内科の立場から. Otol. 2013; 23(3): p258-262. [参照 2022.5.19]
https://www.istage.jst.go.jp/article/otoljpn/23/3/23_258/_pdf/-char/ja?msclkid=f3f4c806c5f911ec9fda74abf4214165
- 55) Hans-Peter Tony, Gerd Burmester, Hendrik Schulze-akoops et al. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). Arthritis Research & Therapy. 2011. 75. [参照 2022.5.19]
<https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar3337?msclkid=0365627ac5f611ec873248b2547626a0>
- 56) Tomoki Origuchi, Kunihiro Ichinose, Mami Tamai, Hideki Nakamura, Atsushi Kawakami, and Katsumi Eguchi. the Japan society for clinical immunology. Progress in pathogenesis and therapy of vasculitis syndrome. 2007; 30(6), p432-443. [参照 2022.5.19]
https://www.istage.jst.go.jp/article/jsci/30/6/30_6_432/_pdf/-char/ja
- 57) A J Mhammad, A Hot, F Arndt ら. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with

polyangiitis (Churg–Strauss). [参照

2022.5.19]

<https://ard.bmj.com/content/75/2/396.1>

[ong](https://ard.bmj.com/content/75/2/396.1)

ANCA 関連血管炎の分類と特徴

総編集: 医学部 3 年 番

医学部 3 年 番

あとがき

このブロックでは、リウマチ・膠原病内科学と血液内科学、臨床感染症学の3つの講座で担当いたしました。これらは、「免疫」というキーワードがあること、疾患は「発熱」や「リンパ節腫脹」で見つかる場合があること、「多臓器の病変」を伴う場合があることなどの共通点も多い領域です。「全身的に診る」必要があることも共通しており、「内科」の中でも最も「総合内科的」な役割を担っている分野でもあります。治療や背景に、「化学療法（抗がん化学療法、抗菌化学療法）」や「免疫調整薬、免疫抑制薬」の使用があることも共通でした。

医学生にとって、「知識を身につける」ことの多い分野ですが、私たち教員は、知識や技術を伝達するのみではなく、学問としての「内科学」の魅力を伝えるべく、このブロックに取り組んだつもりです。学問の奥の深さ、調べることの楽しさを、「ジャーナルクリエーション」で実感できたなら、私たち教員としては、大変、喜ばしいです。講義では語りつくせなかったことも、まだまだあります。これらは「内科学」の教科書に詰まっています。学生のうちに「教科書を読む」という習慣を身につけましょう。教科書には、学問としての知識の他に、経験のない症例の疑似体験もさせてくれます。今、そして生涯にわたり、みなさんの傍らに、常にしっかりとした「内科学の教科書」をおいてください。どのような道に進もうとも、経験から得たものとは別の「自信」や「学問の楽しさ」へと導いてくれるはずですよ。

さて、医学は「サイエンス」であるとともに「アート」です。さらに、医師にとって重要なのは「倫理」です。私が最初に師事した内科学の教授から、医師の行為の基準として、「中庸（ちゅうよう）」という古代中国の孔子の言葉を教えられました。中庸の意味については、みなさんで調べてください。このブロックでは、中庸を得られるような「プロフェッショナリズム」「行動医学」のプログラムも行いました。

これらの成果の一端としてのこのジャーナルを上梓いたします。学生のみなさんだけでなく、教員とも分かち合いたいと思います。サイエンス、アート、そして倫理感の兼ね揃った医師、医学者を目指して、これらも、共に邁進していきましょう。

最後に、本ブロックのカリキュラムの遂行のために、ご協力いただいた全ての皆様に、心より感謝申し上げます。

令和4年初夏
昭和大学医学部 内科学講座 臨床感染症学部門
時松一成

ジャーナルクリエイション作成協力

<リウマチ・膠原病内科>

矢嶋 宣幸（昭和大学病院附属東病院 リウマチ・膠原病内科 准教授）

三輪 裕介（昭和大学横浜市北部病院 内科 准教授）

若林 邦伸（昭和大学病院附属東病院 リウマチ・膠原病内科 講師）

磯島 咲子（昭和大学病院附属東病院 リウマチ・膠原病内科 助教）

高橋 良（昭和大学病院附属東病院 リウマチ・膠原病内科 助教）

<血液内科>

服部 憲路（昭和大学病院 血液内科 教授）

<感染症内科>

*時松 一成（昭和大学病院 感染症内科 教授）

詫間 隆博（昭和大学病院 感染症内科 講師）

伊與田 雅之（医学部 微生物学免疫学講座 教授）

高宮 有介（医学部 医学教育学講座 教授）

*ブロック責任者

