

皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン 2023 —IgA 血管炎, クリオグロブリン血症性血管炎, 結節性多発動脈炎, リベド様血管症の治療の手引き 2023—

皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン策定委員会

川上民裕¹ 有村義宏² 池田高治¹ 石黒直子³ 石津明洋⁴ 伊藤吹夕⁵
猪原登志子⁶ 沖山奈緒子⁷ 小野さち子⁸ 要 伸也⁹ 岸部麻里¹⁰ 小寺雅也¹¹
渋谷倫太郎⁸ 菅原弘二¹² 鈴木和男¹³ 清島真理子¹⁴ 田中麻衣子¹⁵ 辻本 康¹⁶
長谷川稔¹⁷ 張田 豊¹⁸ 古川福実¹⁹ 宮脇義亜²⁰ 山口由衣²¹ 吉崎 歩²²

皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン 2023 作成の経緯

日本皮膚科学会において血管炎・血管障害ガイドライン作成は、勝岡憲生（北里大学皮膚科）を委員長とした日本皮膚科学会ガイドライン 血管炎・血管障害

ガイドラインが最初である¹⁾。ついで、古川福実（和歌山県立医科大学皮膚科）を委員長とした血管炎・血管障害診療ガイドライン 2016 年改訂版が発表された²⁾。さらに、その改定を目標として、2016 年 12 月、川上民裕（東北医科薬科大学皮膚科）を委員長とした皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン策定委員会が組織され、今回の発表に至った。

- 1) 東北医科薬科大学医学部皮膚科学
- 2) 吉祥寺あさひ病院
- 3) 東京女子医科大学皮膚科
- 4) 北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野
- 5) 帝京大学アジア国際感染症制御研究所
- 6) 京都府立医科大学附属病院臨床研究推進センター
- 7) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学
- 8) 京都大学大学院医学研究科皮膚科学
- 9) 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科
- 10) 旭川医科大学皮膚科学講座
- 11) 地域医療機能推進機構（JCHO）中京病院皮膚科
- 12) 大阪公立大学大学院医学研究科皮膚病態学
- 13) 千葉大学災害治療学研究所
- 14) 朝日大学病院皮膚科
- 15) 県立広島病院皮膚科
- 16) 奥内科・循環器科
- 17) 福井大学医学部皮膚科学
- 18) 東京大学小児科
- 19) 高槻赤十字病院皮膚科
- 20) 岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学
- 21) 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学
- 22) 東京大学大学院医学系研究科皮膚科学

文 献

- 1) 勝岡憲生, 川上民裕, 石黒直子, 他: 血管炎・血管障害ガイドライン, 日皮会誌, 2008; 118: 2095-2187.
- 2) 古川福実, 池田高治, 石黒直子, 他: 血管炎・血管障害診療ガイドライン 2016 年改訂版, 日皮会誌, 2017; 127: 299-415.

本ガイドラインの目的

本邦における皮膚血管炎・血管障害患者の治療成績の向上および生活の質の向上を目指して、皮膚血管炎・血管障害診療に関わる臨床的な疑問に対する推奨を明らかにすることである。皮膚血管炎は治療が困難な疾患であるが、その克服を目指して診断や治療に関するさまざまな研究成果も近年多数、報告されている。これらの研究成果をもとに本邦における皮膚血管炎・血管障害診療の現状に即した診療指針の策定が必要とされている。また、皮膚血管炎・血管障害は患者数が少ない希な疾患が多いため、最新の知見とエビデンスに基づいた治療指針を提示するガイドラインの役割は非常に重要である。この提案により、医療従事者のみならず患者、医療行政関係者の皮膚血管炎・血管障害

に対する理解がより深まることも期待したい。

本ガイドライン 2023 の特徴

診療ガイドライン作成方法は、近年、世界的に大きく変化した。2000 年、GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) Working Group は、エビデンスの質と推奨の強さを系統的にまとめる方法を提案した。それを受けて、本邦では、2002 年から日本医療機能評価機構が運営する Minds (medical information network distribution service) がスタートした。その中心的な概念である、診療ガイドラインの作成過程におけるクリニカルクエスチョン (clinical question: CQ) の設定やシステムティックレビューによるエビデンス評価・推奨作成の方法は、広く一般に広まるとともに日進月歩で進歩している。そこで、本ガイドラインは、最新の GRADE Working Group の手法に原則的に倣った³⁾⁴⁾。

文 献

- 3) GRADE working group. <https://www.gradeworkinggroup.org/>
- 4) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会
Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0 公益財団法人 日本医療機能評価機構

最新 GRADE Working Group 手法で使用する資料と項目の説明

推奨作成関連資料*

・アブストラクトテーブル

システムティックレビューで最終的に淘汰された論文の要約。システムティックレビューで残った論文が 0 の場合、アブストラクトテーブルはない。本稿では「採用論文リスト」の項に、システムティックレビューで残った論文を列挙した。

・リスクバイアルテーブル

個々の研究論文におけるバイアスのリスクを記載。システムティックレビューで残った論文が 0 の場合、リスクバイアルテーブルはない。

・リスクオブバイアスサマリ・グラフ

リスクオブバイアスを信号機のように描写した図。レビューをした各研究論文のバイアスリスクを表示した。図では、行は研究を表し、列はバイアスの種類を表す。色は、各研究論文のバイアスリスクを示す。赤はバイアスリスクが高く、黄色はバイアスリスク不明、

緑はバイアスリスクが低い。クリオグロブリン血症性血管炎 CQ2-5 では、論文筆者が作成したリスクオブバイアスサマリ・グラフとシステムティックレビューチームが作成したリスクオブバイアスサマリ・グラフの両方を提示した。一方、クリオグロブリン血症性血管炎 CQ2-3 では、対象論文が観察研究のため、リスクオブバイアスサマリ・グラフを作成していない。

・エビデンスプロファイル

システムティックレビューで最終的に淘汰された論文について、エビデンスの確実性の評価結果とメタアナリシスの結果をアウトカムごとに記載。システムティックレビューで残った論文が 0 の場合、エビデンスプロファイルはない。

・Evidence to Decision (EtD) テーブル

利益と害の大きさとバランス、エビデンスの確実性、患者の価値観と意向、資源（コストやリソースなど）の事項を記載。システムティックレビューチームは、エビデンスプロファイルをもとに Evidence to Decision (EtD) テーブルを作成した。結論の記載は、パネルチーム会議および全体会議を反映して追記した。

*「推奨作成関連資料」については日本皮膚科学会 HP の「ガイドライン・指針」ページに本ガイドラインとともに PDF ファイルを掲載。

クリニカルクエスチョン (Clinical question; CQ) の推奨とまとめ

診療の現場において意見が分かれる、あるいは判断に迷う点を疑問文で表したものが CQ であり、CQ に対する回答が推奨である。CQ の設定は、その構成要素 (PICO [P: patients, problem, population, I: interventions, C: comparisons, controls, comparators, O: outcomes]) を検討し、PICO に基づく包括的な文献検索を実施した。

「推奨の強さ」は、「強い」であれば、推奨の文章末は「推奨する」、推奨の強さが「弱い」であれば、推奨の文章末は「提案する」、となる。

「エビデンスの確実性」は、患者さんにとって重要な治療指標（病気が十分におさまったか（寛解）、入院を要するような重症な合併症がみられたか（重篤な合併症発現）など）に関する研究結果をまとめた内容（エビデンス）の「確からしさ」を示す。真の効果とエビデンスから推定した効果の大きさが同程度かどうかについての判定である。例えば、エビデンスの確実性が

低いと、真の効果とエビデンスから推定した効果が異なる可能性が高いことになる。複数の要因をもとに判定し、「高」、「中」、「低」、「非常に低」の4段階に分類される。RCT・治療比較研究がないCQは、エビデンスの確実性は「非常に低」とした。

パネルチーム会議および全体会議

①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？

エビデンスプロファイルに記載された、グレードダウンの5要因の判定結果、アウトカムごとのエビデンスの確実性および推奨文全体のエビデンスの確実性を記載。エビデンスの確実性とは、患者さんにとって重要な治療指標（病気が十分におさまったか（寛解）など）に関する研究結果をまとめた内容の確からしさを示す。エビデンスの確実性はアウトカムごとに、「高」、「中」、「低」、「非常に低」の4段階にグレーディングされた。

②利益と害のバランスはどうか？

CQで取り上げた2つの治療を比較した場合の望ましい効果と望ましくない効果のバランスを記載。エビデンスプロファイルで示された各アウトカムの効果推定値とその信頼区間を参照するとよい。

③患者の価値観や意向はどうか？

患者さんが主要なアウトカムを重視する程度について不確実性があるか否かを検討し記載。

④正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

②利益と害のバランスはどうか？の検討結果、治療に必要な医療費、施設やスタッフなどの医療資源の必要性について記載。

⑤推奨のグレーディング

これまでの検討結果を踏まえて、CQに対する推奨とその強さを決定した過程を記載。推奨の強さは、エビデンスの確実性・利益と害のバランス・患者の価値観や意向・資源の4つの要因で決定される。すなわち上記の①②③④が相当する。パネルチームは推奨の向きと強さの決定に以下の方法を採用した。

・まず挙手による投票を行い、投票数の80%以上の合

意があれば、決定となる。

- ・推奨の方向あるいは推奨の強さの一致率が80%よりも低い場合は、討議を経て再度投票する。
- ・投票数の80%以上の合意があれば、決定となる。
- ・2回目の投票で80%以上の合意がない場合は、討議を経て再度投票する。
- ・投票数の80%以上の合意があれば、決定となる。
- ・3回目の投票で80%以上の合意がない場合は、“合意形成できず”の結論にして、その過程、表明された意見等をCQ解説に記載する。ただし、再度の討議で合意に至れる可能性があり、委員の同意があれば再度討議、投票を行う。

本委員会では、IgA血管炎CQ-1, CQ-2, クリオグロブリン血症性血管炎CQ3-1, CQ3-2, CQ3-3, CQ3-4, CQ3-5全て、3回までの投票で、全員一致の合意となり、採択された。

皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン 2023の背景

・Chapel Hill分類1994 (CHCC1994)

初めてANCAを血管炎分類に記した画期的な国際分類である。本分類は各疾患の定義を記載したもので、診断基準ではない⁵⁾。血管炎を血管の大きさから大血管、中血管、小血管に分け、小血管レベルはANCA関連血管炎（免疫複合体の関与しない）の顕微鏡的多発血管炎、Churg-Strauss症候群、Wegener肉芽腫症の3疾患、免疫複合体の関与する（ANCAの関与しない）Henoch-Schönlein紫斑病や本態性クリオグロブリン血症性血管炎、そして皮膚白血球破砕性血管炎の計6疾患で構成されている。一方、中血管レベルは結節性多発動脈炎と川崎病、大血管レベルは巨細胞血管炎と高安動脈炎が配置されている。ANCAを組み入れ、血管炎分類を簡素化した点で画期的分類といえる、現在の血管炎分類の中枢をなすのがCHCC1994である。

・Chapel Hill分類2012 (CHCC2012)

CHCC1994の成功から、その改訂版を作成しよう、とする機運が起こり、採用されたのがChapel Hill分類2012 (CHCC2012)である⁶⁾。分類がより細分化された点（3つのカテゴリーから7つのカテゴリー）、疾患数が増加した点（10疾患から26疾患に増加）、人名が冠せられた疾患名（Eponym）の一部を避けた点、病因

や病態に基づく客観的な疾患名称へ変更した点、血管炎は動脈が主体であるが静脈への波及もあることが強調された点等が特徴である。尚、一貫してCHCC分類は、血管炎各疾患の定義づけを目的としており、各疾患の診断基準や治療基準を目指してはいない。

大血管、中血管、小血管レベルに分けたのはそのままであるが、小血管レベルがANCA関連血管炎と免疫複合体関連血管炎に明瞭に二分された。さらに、静脈にも及ぶ広範囲が罹患するVariable vessel vasculitisが登場し、Behcet病とCogan症候群が初めて組み込まれた。皮膚血管炎は小血管レベルから外れ、Single-organ vasculitis（単一臓器血管炎）に配置された。ここには、皮膚白血球破碎性血管炎とともに初めて皮膚動脈炎（cutaneous arteritis；CA）なる疾患名が記載されている。皮膚型結節性多発動脈炎と同様に疾患概念である。ある時期にSingle-organ vasculitisと診断されたものが将来的に全身性血管炎疾患へと進展した場合には、別のカテゴリーに再分類される。また、単一臓器に血管炎がみられても、臨床所見や検査所見などから全身性血管炎の臓器限局型が推測される場合は、Single-organ vasculitisのカテゴリーに入れない。

Eponymの問題から、Wegener肉芽腫症がgranulomatosis with polyangiitis (GPA)、Churg-Strauss症候群がeosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)、Henoch-Schönlein purpuraがIgA血管炎となった。これを受けて、Wegener肉芽腫症が多発血管炎性肉芽腫症、Churg-Strauss症候群が好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と、日本語訳の統一がなされた。一方、高安動脈炎と川崎病は、現時点ではどの代替名称よりも現疾患名が適当であるという結論に至り、残された。小血管レベルに新たに組み込まれた低補体血症性蕁麻疹様血管炎は、病因が明確な疾患はそれを病名に反映させる主義から、Anti-C1q Vasculitisの注釈が入っている。

・Dermatologic addendum to the CHCC2012 (D-CHCC)

CHCC2012は、皮膚科の血管炎診療に十分な対応がなされていない、との見解から、皮膚科医の立場を強調したDermatologic addendum to the CHCC2012 (D-CHCC)が、2018年に提唱された⁷⁾。皮膚科医からみた血管炎の分類を、Chapel Hill分類を改変して提案がなされた。

特徴は、①全身性血管炎の皮膚病変 ②皮膚限局型

の血管炎 ③Single-organ vasculitis（単一臓器血管炎）としての皮膚血管炎の3通りに分類したことである。③はこれまで皮膚科固有に疾患概念として定着していてChapel Hill分類に採用されていなかったバザン硬結性紅斑、持久性隆起性紅斑、高 γ グロブリン血症性紫斑、正補体血症性蕁麻疹様血管炎を組み込むために設定された。さらにIgM/IgG血管炎という新たな概念が導入された。血管炎の皮膚科診療において、直接蛍光抗体法はまず施行される重要な検査である。IgA血管炎が疾患として確立しているのであれば、直接蛍光抗体法でIgA陰性・IgM/IgG陽性のIgM/IgG血管炎が存在しても良いのでないか、という意見を反映している。

文 献

- 1) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference, *Arthritis Rheum*, 1994; 37: 187-192.
- 2) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 1-11.
- 3) Sunderkötter CH, Zelger B, Chen KR, et al: Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis Rheum*, 2018; 70: 171-184.

皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン 2023で対象とした疾患

血管炎・血管障害診療ガイドライン2016年改訂版⁸⁾で採用された巨細胞性動脈炎、結節性多発動脈炎、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、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、ベーチェット病、皮膚白血球破碎性血管炎、皮膚動脈炎、ループス血管炎、リウマトイド血管炎、サルコイド血管炎、C型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎、B型肝炎ウイルス関連血管炎、薬剤関連血管炎、癌関連血管炎、リベド様血管症、抗リン脂質抗体症候群が、今回の対象疾患といえる。

今回の日本皮膚科学会 皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン策定委員会（川上班）を開催する段階で、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）難治性血管炎に関する調査研究から、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、リウマトイド血

管炎, 抗リン脂質抗体症候群の診療ガイドライン作成の動きがでていた。これまで, 皮膚科と内科とで同一疾患に別々の診療ガイドラインが存在することで矛盾や混乱があった。そこでこうした現況を回避することを目的とした人的交流がなされた。すなわち, 結節性多発動脈炎には池田高治, 石黒直子, 小寺雅也, 田中麻衣子が, リウマトイド血管炎には, 池田高治, 川上民裕が配属となった。一方, 厚生労働科学班の要伸也は, 川上班の一員であった。この厚生労働科学班の診療ガイドラインはその後, 完成し, 書籍『抗リン脂質抗体症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管炎の治療の手引き 2020』⁹⁾が刊行された。さらに, 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)難治性血管炎に関する調査研究の難治性血管炎中・小型臨床分科会からは, 現在, ANCA 関連血管炎診療ガイドライン改訂が検討され進行中である(要伸也, 川上民裕が参加中)。また, 日本パーチェット病学会から, 書籍『パーチェット病診療ガイドライン 2020』が刊行された(川上民裕が参加)¹⁰⁾。

皮膚血管炎・血管障害関連疾患を, 実臨床から推測すると, IgA 血管炎と皮膚動脈炎が双壁疾患と思われる。そこで, 皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン 2023 の対象疾患とした。皮膚動脈炎は結節性多発動脈炎と関連が深い。結節性多発動脈炎は, 厚生労働科学班との重複となる。そこで, 出版社の御厚意によって, 書籍『抗リン脂質抗体症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管炎の治療の手引き 2020』からの引用とした。リベド様血管症は, 皮膚動脈炎と臨床所見が類似する点, 皮膚科が中心となる疾患である点などから今回の対象とした。全身性血管炎の中心である ANCA 関連の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は, すでに厚生労働科学班で進行中であるので除外した。それ以外にも多くの関連疾患があげられるが, 最新の GRADE Working Group 手法(新 Minds 法とも言われる)を活用するに際してランダム化比較試験(Randomized controlled trial; RCT)がそれなりに存在すること, 最新の統計手法であるのでマンパワーの限界点があることなどを鑑みて, クリオグロブリン血症性血管炎を採用し追加した。まとめると, IgA 血管炎, クリオグロブリン血症性血管炎, 結節性多発動脈炎(皮膚動脈炎を含む), リベド様血管症を対象とした。

文献

- 8) 古川福実, 池田高治, 石黒直子, 他: 血管炎・血管障害診療ガイドライン 2016 年改訂版, 日皮会誌, 2017; 127: 299-415.
- 9) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)難治性血管炎に関する調査研究 抗リン脂質抗体症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管炎の治療の手引き 2020, 診断と治療社, 2021 年 3 月, 東京
- 10) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)パーチェット病に関する調査研究 パーチェット病診療ガイドライン 2020, 診断と治療社, 2020 年 1 月, 東京

皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン 2023 での役割分担

総括(委員長)

川上民裕

IgA 血管炎

・パネルチーム

池田高治, 石津明洋, 伊藤吹夕, 猪原登志子, 要伸也, 川上民裕, 古川福実

・システマティックレビューチーム

吉崎歩(班長), 沖山奈緒子, 小野さち子, 渋谷倫太郎, 岸部麻里, 小寺雅也, 清島真理子, 菅原弘二, 田中麻衣子, 張田豊, 山口由衣

・論文抽出チーム

辻本康, 宮脇義亜

クリオグロブリン血症性血管炎

・パネルチーム

石津明洋, 伊藤吹夕, 猪原登志子, 要伸也, 小寺雅也, 川上民裕, 古川福実

・システマティックレビューチーム

池田高治(班長), 小野さち子, 渋谷倫太郎, 岸部麻里, 菅原弘二, 吉崎歩

・論文抽出チーム

辻本康, 宮脇義亜

※クリオグロブリンの検出方法 長谷川稔, 池田高治

結節性多発動脈炎

・ワーキンググループチーム

要伸也(厚生労働省班班長), 小寺雅也(班長), 池田高治, 石黒直子, 田中麻衣子

※結節性多発動脈炎・皮膚動脈炎(皮膚型結節性多発動脈炎)・小児の結節性多発動脈炎は, 書籍『抗リン脂質抗体症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管炎の治療の手引き 2020』(編集: 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)難治性血管炎に関する調査研究)

より該当箇所を引用

リベド様血管症

長谷川稔（班長），川上民裕

・論文抽出チーム

辻本康，宮脇義亜

皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン策定委員会の開催日

第1回 2017年6月2日 仙台国際センター，

第2回 2017年11月19日 京王プラザホテル，

第3回 2018年4月28日 フクラシア丸の内オアゾ，

第4回 2018年12月1日 ザ・プリンスパークタワー東京，

第5回 2019年6月7日 名古屋国際会議場，

第6回 2019年11月16日 TKP 新宿モノリスカンファレンスセンター，

第7回 2020年6月15日・2020年6月22日 Zoom会議，

第8回 2020年12月27日 Zoom会議，

第9回 2021年11月28日 京王プラザホテル，

第10回 2022年6月3日 国立京都国際会館，

第11回（パネルチーム最終会議）2022年7月7日 Zoom会議

外部評価グループからの評価およびパブリックコメント

日本皮膚科学会

ガイドライン作成委員会委員を兼任しない学会代議員からパブリックコメントによる評価

日本リウマチ学会

日本腎臓学会

日本アレルギー学会

皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン2023を使用する場合の注意事項

ガイドラインは作成時点での最も標準的な診療指針であるが，実際の診療行為を強制または制限するものではなく，最終的には施設の状況（人員，医療従事者の経験，設備・機器など）や個々の患者の個性性を加味して，患者・家族と診療にあたる医師やその他の医療者等との間で，十分な話し合いの上で治療選択を決定すべきである。また，ガイドラインに記載されている内容に関しては，日本皮膚科学会が責任を負うものとするが，診療結果についての責任は主治医，担当医等の直接の診療担当者に帰属すべきもので，日本皮膚

科学会および皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン策定委員会は責任を負わない。なお，本文中の薬剤および薬剤使用量については，海外臨床試験での用法・用量など本邦で承認されていないものも含んでいる。

今後の改訂とめざすべき改訂のあり方

今後も医学の進歩や社会の変化とともに皮膚血管炎・血管障害に対する診療内容が大きく変化すると予想される。そのため，本ガイドラインは定期的な改訂が必要と考えられる。7～10年ごとをめどに改訂するとともに，必要に応じて臨時改訂を行い，日本皮膚科学会のホームページに提示していく予定である。

今後のガイドライン改訂では，世界の状況を示し，欧米と異なる本邦の医療行政事情や医療経済学的な視点を含めることで，本邦の皮膚血管炎・血管障害診療の独自性とその優位性を世界に適切に示すガイドラインが作成されることを目指す。また，必要に応じ随時，修正と改善を繰り返すことで，市民や医療行政にとっても最新の情報を提供できるような良質なガイドラインが生み出されることが期待される。

資金

皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン2023策定に要した資金はすべて日本皮膚科学会が負担した。日本皮膚科学会の定める基準により策定委員会出席に関わる旅費，日当，宿泊の支援をうけた。原稿料などの支払いは一切なくこれらの支援が指針作成へ影響を及ぼすものではなかった。

利益相反

過去3年間分とガイドライン公表までの1年ごとの利益相反（conflict of interest：COI）の開示を行った。申告に際しては，委員本人のCOI，委員の配偶者のCOI，1親等親族または収入・財産的利益を共有する者のCOI，委員が所属する組織・部門にかかる組織のCOIを，参加基準ガイダンスの定めるCOI自己申告書にて金額区分とともに申告した。開示基準に該当する企業・団体を以下に示す。

小野 さち子（GSK ジャパン研究助成［その他研究費］，日本学術振興会特別研究員奨励費［奨学寄附金］），鈴木 和男（A-CLIP 研究所［企業報酬金］），古川 福実（日本イーライリリー株式会社・ノボノルディスクファーマ株式会社［治験］，マルホ株式会社［副賞］），

山口 由衣 (大鵬薬品工業株式会社 [奨学寄附金], マルホ株式会社 [奨学寄附金], サンファーマ株式会社 [奨学寄附金])

IgA 血管炎 (IgA vasculitis, IgAV)

定義と機序

血管炎の国際分類である Chapel Hill 分類 2012 (CHCC2012) で, Henoch-Schönlein 紫斑病 (かつてアナフィラクトイド紫斑病) と呼ばれていた疾患群が, IgA 血管炎として病名変更された¹⁾. CHCC2012 では, 「IgA 血管炎は, 小血管 (主に毛細血管, 細静脈, 細動脈) を侵す IgA1 優位の免疫沈着を有する血管炎. しばしば皮膚と消化管を侵し, よく関節炎をおこす. IgA 腎症と見分けのつかない糸球体腎炎が起きてもよい」と定義された.

病初期での血清 IgA 高値, IgA 型免疫複合体の存在, IgA 型自己抗体 (抗血管内皮細胞抗体など) の存在などから IgA の関与する免疫複合体病と考えられている. 血中・組織中の IgA サブクラスの IgA1 分子ヒンジ部の糖鎖異常も指摘されている. IgA 血管炎を誘発する先行症状としては, 溶血性連鎖球菌感染, マイコプラズマ肺炎, B 型肝炎ウイルス, EB ウイルス, サイトメガロウイルス, 水痘, アデノウイルス, ヒトパルボウイルス B19 などによる感染症が知られている. また, 抗菌薬などの薬剤, 食物アレルギー, 虫刺症が誘因といった報告もある. このため, 細菌, ウイルス, 薬物などと IgA 血管炎発症との関連が推測されている. こうした抗原刺激によって, 扁桃やその周囲のリンパ組織で糖鎖不全 IgA1 抗体が作られるという指摘がある.

疫学

IgA 血管炎は, 小児 (4~7 歳がピーク) に多く, 男女比は 1.2:1.8 で, 秋冬に多く, 夏に少ない. 成人 IgA 血管炎の頻度は小児 IgA 血管炎の 1/5~1/10 と低い, 再発率が高く, 重症の腎障害が多い. 血小板減少および血液凝固異常を伴わない皮疹 (100%), 関節痛・関節炎 (60~75%), 消化管症状 (50~65%), 腎炎 (20~55%) の各症状が順不同に, さまざまの程度で出現する. 消化器症状は紫斑の出現以前に出現することが稀ではなく (14~36%), 本症の診断がなされないまま不要な外科手術が施行されることもあるので注意する.

検査所見

血小板数は正常, プロトロンビン時間, 部分トロンボプラスチン時間などの凝固系は正常である. 病初期には血清 IgA が約 40% から 60% で上昇する. 蛋白尿, 血尿 (顕微鏡的, 肉眼的), 尿沈渣で赤血球変形, 顆粒円柱, 赤血球円柱の出現を認める. 血漿第 XIII 因子は, フィブリンの安定化 (架橋形成, クロスリンク) に貢献することから, フィブリン安定因子とも呼ばれる. その主な作用は, 止血凝固系最終段階でのフィブリン間のクロスリンクを促進し, 安定化フィブリン塊を保ち, 過剰な線溶現象を防ぎ, 止血の完了維持に働く. IgA 血管炎から大量出血があると, 血漿第 XIII 因子が消費され, その低下が起こる. 従って, 血漿第 XIII 因子活性は, 臨床的に重症な症例ほど低値をとる. 抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) は陰性である.

皮膚症状

皮膚症状は, IgA 血管炎で最も重要視される臨床所見である. 特異度の高い palpable purpura と呼ばれる紫斑は, ほとんどが下肢に多発する. Palpable purpura は, 触診 (palpation) できる (able) 軽度盛り上がった紫斑である. 高齢者では, 加齢によって真皮膠原線維が脆弱化しており, “palpable” が際立たない. また紫斑を示す出血が, 脆弱化した真皮から拡散し, 紫斑が融合することもよくある. Palpable purpura に混じて, 丘疹, 紅斑, 水疱, 膨疹などがある. 血管炎の炎症が強いと, 水疱が血疱に, 表皮に炎症が及んでびらん, 皮膚潰瘍を形成する. 靴下の圧迫などの外的刺激から, palpable purpura が線状に配列するケブネル現象を起こす.

皮膚症状の皮膚病理所見は, 真皮上中層に壊死性血管炎 (血管壁のフィブリノイド変性, 核塵を含めた好中球浸潤, 赤血球漏出) を認める. ただ, このレベルの血管は, 血管壁が薄いためフィブリノイド沈着を保持できずにフィブリノイド壊死がはっきりせず, 核塵などの好中球破壊像が目立つため, 特に白血球破砕性血管炎 (leukocytoclastic vasculitis) と呼ばれることがある. さらに, 蛍光抗体直接法で, この壊死性血管炎が生じている部位に一致して血管内皮細胞から血管壁に IgA の沈着をみることで確定診断される. しかし, 2006 年の EULAR/PreS による小児血管炎分類基準では, 小児 IgA 血管炎は蛍光抗体直接法所見がなく

でも診断できる。小児血管炎の中でIgA血管炎は90%以上を占め、他の小型血管炎の可能性がほとんどないためと考えられる。それに対して、成人IgA血管炎は、ANCA関連血管炎、クリオグロブリン血症性血管炎、皮膚白血球破碎性血管炎、蕁麻疹様血管炎などとの鑑別が必要であるので、蛍光抗体直接法でのIgA沈着が、必須の所見とみなされている。

腎炎

IgA血管炎の腎炎は、紫斑病性腎炎と呼ばれる。皮膚症状出現、約1カ月程度に尿蛋白や尿潜血を指摘され、気づくことが多い。ときに、急性進行性糸球体腎炎やネフローゼ症候群が認められる。なお、IgA腎症は、血管炎によるpalpable purpuraなどの皮膚症状、消化器症状や関節症状などの腎外症状を認めないことでIgA血管炎と区別されている。最近、紫斑病性腎炎を伴うIgA血管炎とIgA腎症は共通の免疫学的発症機序、IgAヒンジ部のO結合型糖鎖修飾不全を有した糖鎖異常IgA1が病因の主体、であることが報告された¹²⁾。

IgA血管炎の腎炎の腎病理所見は、腎糸球体メサンギウム領域の軽度な細胞増殖から始まり、病気の進行とともに、糸球体の壊死性毛細血管炎といえる半月体が形成される。さらに、細胞性半月体から細胞線維性、線維性半月体へ進展、そして膜性増殖性糸球体腎炎へ至る。こうした腎病理組織学的変化を踏まえ提唱されたのが、国際小児腎臓病研究班（ISKDC）による重症度分類である。腎糸球体の微小変化のみであるGrade Iからはじまり、腎糸球体メサンギウム領域の細胞増殖、半月体、そして、膜性増殖性糸球体腎炎であるGrade VIまでと、6型に分類している。小児腎臓病の分類ではあるが、広く成人例でも使用されている。蛍光抗体直接法は、腎糸球体メサンギウム領域を主体としたIgA沈着である。

消化器症状と関節症状

消化器症状は、腸管壁の血管炎に起因する腹痛、吐気、嘔吐を訴え、下痢、血便、血性下痢を生じる。皮膚症状とほぼ同時期に起こり、急性腹症で来院することもある。便潜血反応、腹部超音波、内視鏡で消化管の炎症や出血を評価する。関節症状は、皮膚症状が下肢に多いため、その随伴症状としてみられることが多い。膝関節、足関節に疼痛を訴え、関節炎の症状を呈することもある。約1/3では手関節、肘関節も侵される。

予後

小児IgA血管炎では、腎炎を除く全ての症状は1カ月以内に寛解することが多い。複数の分析疫学研究によると、寛解後2/3の症例は再発せず、1/3は4カ月以内に少なくとも1回再発するが、最初の症状より軽症である¹³⁾¹⁴⁾。小児IgA血管炎の分析疫学研究により、発症年齢（4歳以上）、強い消化管症状、1カ月以上持続する紫斑、血漿第XIII因子活性低下、血漿第XIII因子補充療法、ステロイド治療を受けた既往歴は、いずれも腎炎発症の危険因子であることが示された¹⁵⁾¹⁶⁾。リバプール大学小児病院から、IgA血管炎の腎症状に対する経過検査のプロトコールが提唱された¹⁷⁾。IgA血管炎診断後の1週間以内で、尿検査を施行する。尿検査による尿蛋白+1以上か否か、でフローチャートが分かれる。尿蛋白異常であれば、2週、1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、6カ月の定期的検査、尿蛋白正常であれば、1カ月、3カ月、6カ月の定期的検査を施行する。検査内容には、血圧、尿検査による尿潜血、尿アルブミンクレアチニン比、顕微鏡的血尿、血液検査による血清アルブミン、GFR（糸球体濾過量）があげられている。

成人IgA血管炎は、小児IgA血管炎と比較して、腎炎を発症しやすく、かつ重症化する傾向が報告されている。成人IgA血管炎250例のコホート研究¹⁸⁾では、32%が4カ月以内に腎機能不全を呈し、平均14.8年で持続性の腎機能異常が32%に見出され、そのうち11%が末期の腎不全、27%が中等度ないし重症腎不全に至った。成人IgA血管炎に関する分析疫学研究では、腰部を越えて広範囲に分布する紫斑、最近の感染歴、発熱、検査上の炎症所見が腎炎の予測因子として挙げられた¹⁹⁾。

IgA血管炎の予後は基本的に良好で、多くの場合（約80%）、単相性の経過をたどり数週間で自然寛解する。死亡率は1%未満（腸穿孔や大量消化管出血）である。10~20%に再発が見られ、年余の経過で持続する症例もときに（5%未満）認められる。

文献

- 11) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 1-11.
- 12) Suzuki H, Yasutake J, Makita Y, et al: IgA nephropathy and IgA vasculitis with nephritis have a shared feature involving galactose-deficient IgA1-oriented pathogene-

- sis, *Kidney Int.* 2018; 93: 700–705.
- 13) Chang WL, Yang YH, Wang LC, et al: Renal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a 10-year clinical study, *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 1269–1272.
 - 14) Trapani S, Micheli A, Grisolia F, et al: Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature, *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 35: 143–153.
 - 15) Kaku Y, Nohara K, Honda S: Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: A multivariate analysis of prognostic factors, *Kidney Int.* 1998; 53: 1755–1759.
 - 16) Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y: Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura, *Eur J Pediatr.* 2002; 161: 196–201.
 - 17) Watson L, Richardson AR, Holt RC, et al: Henoch Schonlein purpura—a 5-year review and proposed pathway. Henoch Schonlein purpura—a 5-year review and proposed pathway, *PLoS One.* 2012; 7: e29512.
 - 18) Pillebout E, Thervet E, Hill G, et al: Henoch-Schönlein purpura in adults: outcome and prognostic factors, *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 1271–1278.
 - 19) Tranciede-Bohin E, Ochonisky S, Vignon-Pennamen MD, et al: Schönlein-Henoch purpura in adult patients, *Arch Dermatol.* 1997; 133: 438–442.

重要臨床課題の選択

IgA 血管炎は、皮膚、腎臓、消化管など諸臓器の血管炎を主徴とし、さまざまな合併症を生じる疾患である。そして、本症患者の quality of life (QOL) に大きな影響を与える。従って、治療を検討することは臨床上重要な課題である。

グルココルチコイド (GC) は、IgA 血管炎軽症例で必要時に少量投与、重症例で大量投与となる。GC の効果不十分で免疫抑制薬の併用が行われており、治療の基礎となる薬剤である。しかし、GC には易感染性をはじめ生命の危機をもたらす副作用や、小児においては成長障害を引き起こす可能性があるため、適切な使用が求められる。IgA 血管炎の皮膚症状、腎炎、消化管症状で GC の有用性が異なるか、GC による感染症の頻度や重症化について分析することは、重要な課題である。

シクロホスファミド (CY) は、重症の血管炎症候群に対して一般的に用いられている薬剤である。このため、IgA 血管炎においても、GC などの治療に抵抗性の場合には用いられる場合がある。しかし、CY には易感染性をはじめ生命の危機をもたらす副作用があり、また妊娠可能年齢の女性には妊孕性に対する障害もあり、適切な使用が求められる。IgA 血管炎の皮膚症状、腎炎、消化管症状で有用性が異なるか、CY

による感染症の頻度の上昇や重症化があるか、などについて分析することは、重要な問題である。

アウトカムの抽出

「IgA 血管炎のグルココルチコイド投与」のアウトカムとして皮膚症状、消化管症状、腎炎、感染症をあげた。また、小児症例ではステロイド使用時の成長障害が問題となるので追加した。「IgA 血管炎のグルココルチコイドにシクロホスファミド併用」のアウトカムとして、皮膚症状、消化管症状、腎炎、感染症をあげた。

クリニカルクエスチョン (Clinical question ; CQ)

重要臨床課題である治療に対して CQ が作成された。アウトカムについては重要性が検討され、選択されたアウトカムを含めた PICO が設定された。以下の CQ を作成した。

CQ1-1 : IgA 血管炎の患者に対してグルココルチコイドの投与を行うべきか？

CQ1-2 : IgA 血管炎の患者にグルココルチコイドに加えてシクロホスファミドの投与を行うべきか？

システマティックレビュー

文献検索

日本皮膚科学会皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン策定委員会内に設置されたパネルチームにより、CQ, PICO, OUTCOME (数字は重要性: 7-9 の重大が RCT 論文の対象となる。4-6 の重要はその後での影響がある) が決定した (表 CQ1-1 CQ1-2 重要臨床課題)。

日本皮膚科学会皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン策定委員会内に設置された論文抽出チームが、論文抽出業務の中心を担った。CQ 毎にキーワードを選定し、検索を行うデータベースとして、米国国立医学図書館 (National Library of Medicine ; NLM) の国立生物科学情報センター (National Center for Biotechnology Information ; NCBI) が提供する Pub Med, Cochrane 共同計画が提供する Cochrane Library, 医学中央雑誌刊行会が提供する医学中央雑誌を利用した。表に文献検索式を示す (表 CQ1-1・CQ1-2 検索式)。

2020年2月までに各データベースに登録されていた文献をもとに抽出された文献に対して、文献スクリーニング、メタアナリシス、エビデンスの質の評価を、日本皮膚科学会皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン策定委員会内に設置されたシステマティックレビューチームが行った。文献スクリーニングでは、採用する文献の研究デザインは、ランダム化比較試験(Randomized controlled trial; RCT)またはメタアナリシスに関する文献とし、各CQで採用する文献がない場合はコホート研究に関する文献も検討した。一次スクリーニングとして、タイトルやアブストラクトからPICOに合致しないものを除外し、除外されなかった文献について二次スクリーニングとして、文献本文を精読してPICOに合致するものを採用した。人員の制約の面から、一次スクリーニングは1文献に対し1名で行い、二次スクリーニングは1文献に対し2名一組で行った。文献採用に関する意見が一致しない場合、2名の協議で対応した。

推奨作成関連資料 (IgA)*

表 CQ1-1・CQ1-2 重要臨床課題

表 CQ1-1・CQ1-2 検索式

*日本皮膚科学会 HP の「ガイドライン・指針」ページ参照)

エビデンスの確実性の評価

システマティックレビューと診療ガイドライン作成の国際標準様式である GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) Working Group の手法に原則的に倣った²⁰⁾²¹⁾。本治療の手引きのためのメタアナリシスに用いた論文に対してシステマティックレビューチーム2名の評価者が各CQの各アウトカムに関するエビデンスの確実性を評価した。ランダム化比較試験に関する文献の評価においてはグレードを下げる五要因すなわち「バイアスのリスク (risk of bias)」「非一貫性 (inconsistency)」「非直接性 (indirectness)」「不精確さ (imprecision)」「出版バイアス (publication bias)」を、観察研究に関する文献についてはこれらに加えてグレードを上げる量反応関係・効果減弱交絡・効果の大きさについても評価した。エビデンスの確実性はアウトカムごとに high (高), moderate (中), low (低), very low (非常に低) の4段階にグレーディングした。各アウトカムにおけるイベント数、効果推定値、エビデンスの確実性評価を、エビデンスプロファイルにまとめて推奨

作成に利用した。

推奨の作成

システマティックレビューチームは、エビデンスプロファイルをもとに Evidence to Decision (EtD) テーブルを作成した。EtD テーブルには、エビデンスの確実性、利益と害の大きさとバランス、患者の価値観と意向、資源 (コストやリソースなど) の事項が記載されており、パネルチームは、重大なアウトカムに関してそれらを包括的に考えて推奨の方向性と強さを決定した。また、各CQで検討された重大なアウトカムのエビデンスの確実性を踏まえて、アウトカム全般に関するエビデンスの確実性を決定した。作成された推奨内容について、パネルチームの構成員による投票が行われた。1回目の投票で推奨の方向性に関しては合意が得られたが、推奨文の文言、欄外の解説事項について、意見があった。それらの意見をもとに推奨文を修正し、2回目の投票を経て、パネルチーム全員から承認を得た。さらに、重症度などに関して、メール会議を行い、最終原稿に対して、委員会全員から承認を得た。

文 献

- 20) GRADE working group. <https://www.gradeworkinggroup.org/>
- 21) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会
Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0 公益財団法人 日本医療機能評価機構

CQ の推奨のまとめ

CQ1-1 : IgA 血管炎の患者にグルココルチコイドの投与を行うべきか？

推奨	推奨の強さ	エビデンスの 確実性
重症の皮膚症状、消化器症状、腎炎を伴う IgA 血管炎の患者に、グルココルチコイドの投与を行うことを提案する。	弱い	低

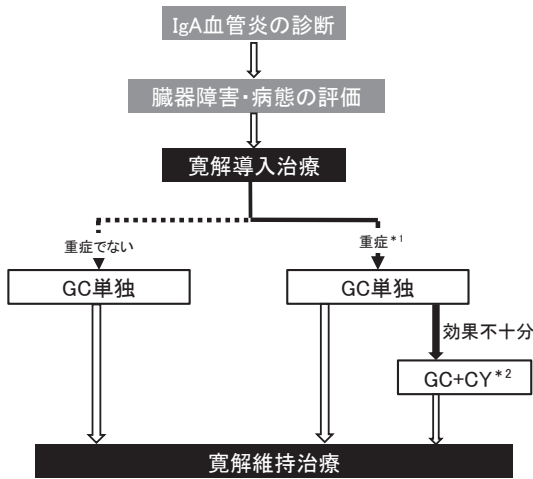
CQ1-2 : IgA 血管炎の患者にグルココルチコイドに加えてシクロホスファミドの投与を行うべきか？

推奨	推奨の強さ	エビデンスの 確実性
グルココルチコイドの効果不十分で重症の IgA 血管炎の患者に、グルココルチコイドに加えてシクロホスファミドの投与を行うことを提案する*。	弱い	非常に低

* 重症の腎炎にシクロホスファミドが有用との報告はない。腎炎に関しては他の診療ガイドラインも参考とする（下記の「関連する他の診療ガイドライン等の記載」を参照）。

図 1 IgA 血管炎の治療レジメンの選択

- * 1 皮膚症状の重症は、広範囲に及ぶ皮膚症状、血疱や皮膚潰瘍を形成する皮膚症状、繰り返し発症する皮膚症状、関節痛・筋肉痛・末梢神経症状を伴う皮膚症状を示す。消化器症状の重症は、繰り返し腹痛・吐気・嘔吐・下痢・血便・血性下痢、血管炎に起因する出血・穿孔・梗塞・脾炎を示す。腎炎の重症は、臨床的にはネフローゼ症候群、持続する高度蛋白尿、高血圧、進行性の腎機能低下を認める場合、組織学的には半月体の割合が多い場合（国際小児腎臓病研究班（ISKDC）の重症度分類で Grade IIIb 以上）を示す。
- * 2 重症の腎炎にシクロホスファミド（CY）が有用とのエビデンスはない（関連する他の診療ガイドライン等を参照）
- ・白矢印（⇒）は、IgA 血管炎の診断・臓器障害・病態評価が確定した場合および寛解導入治療が有効であった場合を示す
- ・実線矢印（→）、実線の四角（□）は、推奨文で提案した治療法またはその代替治療を示す
- ・点線矢印（⇨）は、その他の治療法を示す



CQ1-1 の推奨と解説

CQ1-1 : IgA 血管炎の患者にグルココルチコイドの投与を行うべきか？

推奨	推奨の強さ	エビデンスの 確実性
重症の皮膚症状、消化器症状、腎炎を伴う IgA 血管炎の患者に、グルココルチコイドの投与を行うことを提案する。	弱い	低

背景

グルココルチコイド (GC) は、IgA 血管炎に対して軽症では必要時に少量投与、重症では大量投与や免疫抑制薬などの併用が行われており、治療の基礎となる薬剤である。しかし、GC には易感染性をはじめ生命の危機をもたらしうる副作用や、小児においては成長障害を引き起こす可能性があるため、適切な使用が求められる。さらに、IgA 血管炎の皮膚症状、消化器症状、腎炎で GC の有用性が異なる。

解説 (エビデンスの要約)

Pub Med, Cochrane library, 医学中央雑誌から文献検索して得られた文献は 880 文献であった。RCT ではない等の理由から 867 文献が除外され、一次スクリーニングで採用されたのは 13 文献であった。さらに、定められた PICO の基準を満たさない 9 文献が除外され、二次スクリーニングで採用されたのは 4 文献であった。

Huber らは²²⁾、1996 年から 2000 年までにカナダ 1 施設で、発症から 7 日以内に IgA 血管炎と診断された 2～15 歳の患者を登録した。プレドニゾロン群 21 例 (平均年齢 5 歳)、プラセボ群 19 例 (平均年齢 6.1 歳)。プレドニゾロン群は、プレドニゾロン 2 mg/kg を 7 日間投与し、次の 7 日間で減量 (8～9 日目は 75%、10～11 日目は 50%、12～14 日目は 25%) し、その後中止した。観察期間は 1 年間。プレドニゾロン群では、紫斑の出現期間がプラセボ群と比較して短縮した ($p=0.1$)。しかし 1 カ月後の紫斑出現率ならびにその後の再発率を低下させる効果はなかった。腎炎では、血尿、蛋白尿の出現が、プレドニゾロン群でプラセボ群と比較して少なかった ($p=0.1$)。消化器症状、腹痛、腸重積、消化管穿孔など、両群で有意な差異はなかった。また、関節痛発症期間は、プレドニゾロン群がプラセボ群と比較して期間が短縮した ($p=0.1$)。

Ronkainen ら²³⁾は、1999 年から 2005 年までにフィンランド 4 大学病院と 10 地域病院で IgA 血管炎と診断された 16 歳以下の患者を登録した。プレドニゾロン群 84 例 (平均 6.8 歳)、プラセボ群 87 例。プレドニゾロン群は、1 mg/kg/日を 2 週間内服し、次の 1 週間で 0.5 mg/kg/日、さらに 1 週間で 0.5 mg/kg 隔日内服し、その後中止した。観察期間は 6 カ月間。発症した腎炎は、プレドニゾロン投与群がプラセボ群より改善率が高かった。消化器症状は評価スコアを設定し比較され、投与 2 週後、プレドニゾロン群が有意にプラセボ群と比較して改善した ($p=0.029$)。また、関節痛も評価スコアを設定し比較され、投与 2 週後、プレドニゾロン群が有意にプラセボ群と比較して改善した ($p=0.030$)。

Jauhola ら²⁴⁾は、1999 年から 2005 年までのフィンランドにおいて、IgA 血管炎と診断された 16 歳以下の患者を登録した。プレドニゾロン群 87 例、プラセボ群 89 例。プレドニゾロン群は、プレドニゾロン 1 mg/kg を 2 週間内服し、次の 2 週間で減量し、その後中止した。その後 6 カ月間、経過観察。さらに 4.6～11.4 年 (平均 7.7 年) 後、アンケートを施行した。腎症状では、プレドニゾロン群とプラセボ群に有意差はなかったが、IgA 血管炎発症時に尿検査異常があった症例はなかった症例と比較して、腎炎の発症頻度が有意に高かった (オッズ比 3.6, $P=0.022$, 95% CI 1.3～10.0)。

Dudley ら²⁵⁾は、2001 年から 2005 年までの英国・ウェールズ 24 施設で IgA 血管炎と診断された 18 歳以下の患者を登録した。プレドニゾロン群 180 例 (平均 6 歳)、プラセボ群 170 例 (平均 6 歳)。プレドニゾロン群は、プレドニゾロン 2 mg/kg/day を 2 週間内服し、次の 1 週間で 1 mg/kg/day へ減量し、その後中止した。観察期間は 1 年間。感染症の発現率は、プレドニゾロン群とプラセボ群に差はなかった。なお、皮膚症状、消化器症状、腎炎では両群で頻度など有意な差異はなかった。

以下、採用されなかった論文の一部である。Weiss ら²⁶⁾は、USA フィラデルフィアの小児科グループからのメタ解析で、数週間のグルココルチコイド全身投与が、persistent renal disease のリスクを減らすことから、病初期のグルココルチコイド使用（予防的投与も含めて）を推奨する、と報告した。Chartapisak ら²⁷⁾は、シドニーの小児科グループからのメタ解析で、プレドニゾン予防的投与は腎炎発症を抑える根拠乏しい、との結論を提示した。

パネルチーム会議および全体会議

①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？

皮膚症状は1つのRCT、消化器症状は2つのRCT、腎炎は4つ全てのRCT、感染症は1つのRCTによって評価されていた。しかし、いずれも評価項目や、観察期間、対象も様々であり、文献間の比較は困難であった。一方、成長障害について検討されたRCTは存在しなかった。皮膚症状は、非直接性や不精確でグレードダウンされたが、効果の大きさにグレードアップされ、エビデンスの確実性としては「低」となった。消化器症状は、非一貫性でグレードダウンされたが、効果の大きさにグレードアップされ、エビデンスの確実性としては「低」となった。腎炎は評価項目がさまざまであり、非一貫性や不精確でグレードダウンされたが、効果の大きさにグレードアップされ、エビデンスの確実性としては「低」となった。感染症は、非直接性や不精確でグレードダウンされたが、効果の大きさにグレードアップされ、エビデンスの確実性としては「低」となった。

②利益と害のバランスはどうか？

皮膚症状、消化器症状、腎炎は、評価項目や観察期間がさまざまであり、文献間の比較は困難であった。こうした制限はあったものの、プレドニゾン群はプラセボ群と比較して早期に改善させることが示唆された。一方、望ましくない効果である感染症や成長障害について、プレドニゾン群を否定しうる結果はなかった。一般に、IgA血管炎重症例では経口GCであるプレドニゾンは、広く使用されている。経口GCによる副作用は既知であり、ある程度の副作用の合併が予想されるが、重症症例での介入（経口GCの使用）を推奨する。ただし、効果の大きさはさまざまである。

③患者の価値観や意向はどうか？

患者によって、GCの副作用の懸念から価値観や意向にばらつきがある可能性はある。しかし、重症症例では、有効性、安全性に関するアウトカムおよびその重要性については、患者、医療従事者ともに不確実性やばらつきは少ないと思われる。日常生活に支障を来し、患者の希望があれば、GC治療介入することは正当性があると考ええる。

④正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

経口GCは安価であり、薬剤費の観点では問題は生じにくいと思われる。GCは、「全身性血管炎（大動脈炎症候群、結節性動脈周囲炎、多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症を含む）」に対して保険適用である。特に、重症症例では、利益と害のバランスにおいては、経口GCの使用をおそらく支持すると考えられる。ただし、効果の大きさはさまざまである。また、無治療と比較した際にGC治療は資源を利用することになる。さらに、GCによって合併症が生じた際には、治療コストが発生する。しかし、無治療による疾患の増悪時には、治療資源を増加させることになる。

⑤推奨のグレーディング

IgA血管炎に対するGC治療は、評価項目、観察期間などがさまざまであり、RCT文献間の比較は困難であった。しかし、GC治療は、皮膚症状、消化器症状、腎炎の全てを早期に改善させることが示唆された。また、GCは一般診療で広く使用されている薬剤である。GC副作用は既知、予測され予防・対応可能なものが多い。従って、GCによるある程度の副作用が予想されるが、重症症例での介入（経口GCの使用）を提案する。すなわち、効果の大きさ、エビデンスの確実性を考慮し、重い症状をもつIgA血管炎に対してGC治療は、推奨の強さは「弱い」、エビデンスの確実性は「非常に低」とした。

関連する他の診療ガイドライン等の記載

日本循環器学会と厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班を主体とした合同研究班による血管炎症候群の診療ガイドライン2017改訂版²⁸⁾では、IgA血管炎の腎外症状（皮膚症状、関節炎、腹痛）に対してCG投与は、推奨IIa、エビデンスレベルC、IgA血管炎の

腎症状に対してCG投与は、推奨IIa、エビデンスレベルCであった。

国際腎臓病予後改善委員会（Kidney Disease：Improving Global Outcome：KDIGO）ガイドライン2021年版²⁹⁾では、腎症の兆候がないIgA血管炎患者に対して腎炎予防のためにグルココルチコイドを使用しないことを推奨している（エビデンスレベル1B）。またIgA血管炎腎症の小児に關し、蛋白尿が3カ月以上続く場合にはACE阻害薬かARBで治療すること、小児腎臓病専門医の診療を受けること、ネフローゼレベルの蛋白尿・GFR低下・中程度の蛋白尿（>1 g/日）が持続する場合には腎生検を行うこと、軽度または中程度の腎症の小児にはグルココルチコイドまたはメチルプレドニゾロンパルス療法による治療を行うことを推奨している。

今後の研究の可能性

倫理的な面から、今後無治療群を設定する臨床研究を行うことは難しいと考えられ、そのような背景から、今回の結果はGCの有用性を否定するものではない。

重症の皮膚症状、消化器症状、腎炎の定義に関しては、以下の提案があった。

・皮膚症状の重症は、

広範囲に及ぶ皮膚症状、血疱や皮膚潰瘍を形成する皮膚症状、繰り返し発症する皮膚症状、関節痛・筋肉痛・末梢神経症状を伴う皮膚症状

・消化器症状の重症は、

繰り返す腹痛・吐気・嘔吐・下痢・血便・血性下痢、血管炎に起因する出血・穿孔・梗塞・脾炎

・腎炎の重症は、

臨床的にはネフローゼ症候群、持続する高度蛋白尿、高血圧、進行性の腎機能低下を認める場合、組織学的には半月体形成が多い場合（国際小児腎臓病研究班（ISKDC）の重症度分類でGrade IIIb以上）

国際小児腎臓病研究班（ISKDC）による紫斑病性腎炎の組織分類と予後

Grade I 微小変化

Grade II メサンギウム増殖のみ

Grade III a) 巣状, b) びまん性メサンギウム増殖, 半月体形成<50%

Grade IV a) 巣状, b) びまん性メサンギウム増殖, 半月体形成50~75%

Grade V a) 巣状, b) びまん性メサンギウム増殖,

半月体形成>75%

Grade VI 膜性増殖性腎炎様病変

採用論文リスト

- ・Huber A et al. A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch Schönlein purpura. *BMC Med.* 2004; 2: 7.
- ・Ronkainen J et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2006; 149: 241-247.
- ・Jauhola O et al. Outcome of Henoch-Schönlein purpura 8 years after treatment with a placebo or prednisone at disease onset. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 933-939.
- ・Dudley J et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child* 2013; 98: 756-763.

文献

- 22) Huber A, et al: A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch Schönlein purpura, *BMC Med*, 2004; 2: 7.
- 23) Ronkainen J, et al: Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J Pediatr*, 2006; 149: 241-247.
- 24) Jauhola O, et al: Outcome of Henoch-Schönlein purpura 8 years after treatment with a placebo or prednisone at disease onset, *Pediatr Nephrol*, 2012; 27: 933-939.
- 25) Dudley J, et al: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schönlein purpura, *Arch Dis Child* 2013; 98: 756-763.
- 26) Weiss PF, Feinstein JA, Luan X, et al: Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review, *Pediatrics*, 2007; 120: 1079-1087.
- 27) Chartapisak W, Opastiraku S, Willis NS, et al: Prevention and treatment of renal disease in Henoch-Schönlein purpura: a systematic review, *Arch Dis Child*, 2009; 94: 132-137.
- 28) 厚生労働省合同研究班 血管炎症候群の診療ガイドライン（2017年改訂版）. 2018; p78-83.
- 29) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) glomerular diseases work group. Immunoglobulin A vasculitis (IgAV). KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of glomerular diseases, *Kidney Int*, 2021; 100: S115-S127.

推奨作成関連資料（IgAV）*

CQ1-1 文献選択フローチャート

CQ1-1 アブストラクトテーブル

CQ1-1 リスクバイアステーブル

CQ1-1 リスクオブバイアスサマリ _ グラフ

CQ1-1 エビデンスプロファイル

CQ1-1 Evidence to Decision

*日本皮膚科学会 HP の「ガイドライン・指針」ページ参照)

CQ1-2 の推奨と解説

CQ1-2 : IgA 血管炎の患者にグルココルチコイドに加えてシクロホスファミドの投与を行うべきか？

推奨	推奨の強さ	エビデンスの 確実性
グルココルチコイドの効果不十分で重症の IgA 血管炎の患者に、グルココルチコイドに加えてシクロホスファミドの投与を行うことを提案する*。	弱い	非常に低

※重症の腎炎にシクロホスファミドが有用との報告はない。腎炎に関しては他の診療ガイドラインも参考とする（下記の「関連する他の診療ガイドライン等の記載」を参照）。

背景

シクロホスファミド (CY) は、重症の血管炎症候群に対して一般的に用いられている薬剤である。このため、IgA 血管炎においても、グルココルチコイド (GC) などの治療に抵抗性の場合には用いられる場合がある。しかし、CY には易感染性をはじめ生命の危機をもたらしうる副作用があり、また妊娠可能年齢の女性には妊孕性に対する障害もあり、適切な使用が求められる。CY が、IgA 血管炎の皮膚症状、消化器症状、腎炎で有用性が異なるか、CY による感染症の頻度の上昇や重症化があるか、などについて分析することは、重要な問題である。

解説 (エビデンスの要約)

Pub Med, Cochrane library, 医学中央雑誌から文献検索して得られた文献は 218 文献であった。ランダム化比較試験ではない等の理由から 211 文献が除外され、一次スクリーニングで採用されたのは 7 文献であった。さらに、定められた PICO の基準を満たさない 6 文献が除外され、二次スクリーニングで採用されたのは 1 文献であった。二次スクリーニングでの除外理由としては、研究対象に GC+CY 群が含まれているがその詳細を示していない、研究対象の GC+CY 群の有効率を示しているが GC 単独群の設定がないもしくは GC 単独群との統計学的な検討が示されていない、レビュー文献であっても採用文献が GC+CY 群を扱っていないなどで今回のシステマティックレビューにて採用されていない、などであった。

Pillebout ら³⁰⁾ は、2002 年から 2005 年までにフランス 31 施設で、皮膚病理所見で IgA 沈着を確認し IgA

血管炎と診断された成人 (18~84 歳) の患者を登録した。全例、重症の臓器障害 (皮膚、腸、腎、関節) をもつ。GC 単独群 29 例 (平均年齢 60.7 ± 11.0 歳) と GC+CY 群 (平均年齢 52.8 ± 18.5 歳)。両群とも、GC 投与は、メチルプレドニゾロン (7.5 mg/kg/日) を 3 日間点滴静注後、内服プレドニゾロンを初用量 1 mg/kg/日 1 週間、その後 1 カ月後に 0.4 mg/kg/日 、2 カ月後に 0.25 mg/kg/日 まで減量し、6 カ月後までに中止した。GC+CY 群は、これに加えて、CY 0.6 g/m^2 パルス投与を 3 日目、15 日目、4 週間目、8 週間目、12 週間目、16 週間目に定期的投与した。open-label trial すなわち非盲検で、コンピューターで割り付けた。観察期間は 12 カ月間で、第 1 endpoint (6 カ月後)、第 2 endpoint (12 カ月後) が設定された。皮膚病変と消化器病変は、BVAS で評価されたが、両群間に有意差を認めなかった。また、腎病変は、血清クレアチニン値、eGFR、尿蛋白、血尿は、両群間で有意差なしであった。最終経過観察期間で腎機能は両群とも安定していた。安全性のデータとして糖尿病発症率・悪化率、重症感染についても両群の差はなかった。

実臨床では、CY 以外の免疫抑制薬としてアザチオプリン (AZA)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、ミゾリビン、シクロスポリンが使用される。AZA に関する論文は、ほとんど紫斑病性腎炎を対象としており、IgA 血管炎そのものではない。紫斑病性腎炎を対象とした後ろ向き観察研究があり、AZA $1 \sim 2 \text{ mg/kg}$ の使用で、慢性腎炎への移行を阻止した³¹⁾。MMF は、消化器症状をもつ IgA 血管炎で、ステロイド抵抗性の 2 症例に MMF を併用したところ有効であった³²⁾。110 例の IgA 血管炎小児患者中、61 例が消化器症状をもち、うち 18 例はステロイド抵抗性であったので MMF を

併用したところ、14日以内に改善した³³⁾。ミゾリピンは、5例の成人IgA血管炎でプレドニゾロンと併用で奏効した報告がある³⁴⁾。シクロスポリンでは、ステロイド抵抗性紫斑病性腎炎に有効とする記述研究がある³⁵⁾。

ジアフェニルスルホン（DDS）とコルヒチンは、皮膚科領域で認知されている標準治療である。DDSでは、99報告のシステマティックレビューを行い、13報告（26例）の難治例を解析し、皮膚症状、消化器症状、関節症状に対して効果があった³⁶⁾。コルヒチンでは、420例のIgA血管炎小児患者において、再発症例12例中11例が改善した³⁷⁾。現在、IgA血管炎を含む皮膚血管炎における多施設共同RCT：A randomized multicenter study for isolated skin vasculitis（ARAMIS）が、わが国を含む多施設、国際共同試験として企画、開始されており、DDS、コルヒチン、AZAを対象治療薬としている。今後、発表されるARAMISの結果は、質の高いエビデンスになると期待されている。

濃縮ヒト血液凝固第XIII因子製剤、免疫グロブリン大量静注療法、血漿交換、扁桃摘出は、残念ながら、最近目立った報告がない。

パネルチーム会議および全体会議

①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？

アウトカムである皮膚症状、腎症状、消化器症状、感染症について、1つの非盲検RCTが存在した。バイアスのリスク、非直接性（腎症状は除く）でグレードダウンされ、効果の大きさも低であった。エビデンスの確実性は「非常に低」とした。

②利益と害のバランスはどうか？

GC群とGC+CY群の間に有意差はなく、また副作用としての感染症においても、両群間に有意差は認められなかった。実臨床においては、IgA血管炎が重症で、GC治療抵抗性の場合にGC+CYが選択されることはよくあるため、GC+CYとGCでは利益と害のバランスはさまざまである、と考えた。

③患者の価値観や意向はどうか？

CYは、多くの診療科で免疫抑制薬として頻用されている薬剤である。そして、IgA血管炎が重症で、GC

治療抵抗性の場合に、CY併用を検討し勧めることも多い。有効性、安全性に関するアウトカムおよびその重要性については、患者、医療従事者ともにばらつきは少ないと思われる。

④正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

CYは、治療抵抗性の「全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）」に対して保険適用である。GC、CYともに高額ではない。しかし、CYは経口投与でなく経静脈投与が主流となりつつあるので、その場合症例毎の事情や受診施設により入院を要することがある。他の免疫抑制薬も、効果を比較できる研究はないこと、有効性および副作用は個々の症例で異なることから、費用対効果はおそらく介入を支持するが、程度はさまざまである、と判断した。

⑤推奨のグレーディング

IgA血管炎が重症で、GC治療抵抗性の場合に、CY併用を検討し勧めることも多い。しかし、GC群とGC+CY群の間に皮膚症状、腎症状、消化器症状での有意差はなく、副作用としての感染症においても両群間に有意差はない。両群の比較において、効果のバランスはさまざまであるが、GC単独で治療抵抗性でGC単独以外での治療が必要な場合など、選択肢となる。このような状況下では、CY以外の免疫抑制薬も候補となる。従って、GCに加えてCYの投与を行うのは、推奨の強さは「弱い」、エビデンスの確実性は「非常に低」とした。

関連する他の診療ガイドライン等の記載

日本循環器学会と厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班を主体とした合同研究班による血管炎症候群の診療ガイドライン2017改訂版³⁸⁾では、IgA血管炎の腎症状に対してステロイドパルス＋ウロキナーゼ＋CYの治療で、推奨IIa、エビデンスレベルCであった。一方、腎生検でISKDC分類III～VI半月体の割合が高い場合は、CY単独またはIVCY（静注シクロホスファミドパルス）＋GCは有効でない（推奨クラスIII、エビデンスレベルB）とも報告されている。

KDIGOガイドライン2021年版³⁹⁾では、急速進行性糸球体腎炎を伴うIgA血管炎は、急速進行性糸球体腎

炎を伴う IgA 腎症と同様, ANCA 関連腎炎の治療に準じる, と記載されている。

今後の研究の可能性

倫理的な面から, 今後無治療群を設定する臨床研究を行うことは難しいと考えられ, そのような背景から, 今回の結果は CY の有用性を否定するものではない。

重症の皮膚症状, 消化器症状, 腎炎の定義に関しては, 以下の提案があった。

・皮膚症状の重症は,

広範囲に及ぶ皮膚症状, 血疱や皮膚潰瘍を形成する皮膚症状, 繰り返し発症する皮膚症状, 関節痛・筋肉痛・末梢神経症状を伴う皮膚症状

・消化器症状の重症は,

繰り返し腹痛・吐気・嘔吐・下痢・血便・血性下痢, 血管炎に起因する出血・穿孔・梗塞・瘻炎

・腎炎の重症は,

臨床的にはネフローゼ症候群, 持続する高度蛋白尿, 高血圧, 進行性の腎機能低下を認める場合, 組織学的には半月体の割合が多い場合 (国際小児腎臓病研究班 (ISKDC) の重症度分類で Grade IIIb 以上)

国際小児腎臓病研究班 (ISKDC) による紫斑病性腎炎の組織分類と予後

Grade I 微小変化

Grade II メサングウム増殖のみ

Grade III a) 巣状, b) びまん性メサングウム増殖, 半月体形成<50%

Grade IV a) 巣状, b) びまん性メサングウム増殖, 半月体形成 50~75%

Grade V a) 巣状, b) びまん性メサングウム増殖, 半月体形成>75%

Grade VI 膜性増殖性腎炎様病変

採用論文リスト

・Pillebout E et al. Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schönlein purpura. *Kidney Int.* 2010; 78: 495-502

文 献

30) Pillebout E, et al: Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schönlein purpura, *Kidney Int.* 2010; 78: 495-502.

31) Foster BJ, et al: Effective therapy for severe Henoch-

Schönlein purpura nephritis with prednisone and azathioprine: A clinical and histopathologic study, *J Pediatr*, 2000; 136: 370-375.

32) Gicchino MF, et al: Gastrointestinal HSP successfully treated with mycophenolate mofetil: Description of 2 case reports, *Medicine (Baltimore)*, 2021; 100: e24093

33) Wang H, et al: Clinical outcome in pediatric refractory gastrointestinal HSP treated with MMF, *Eur J Pediatr*, 2020; 179: 1361-1366.

34) Mima A: Efficacy of mizoribine and prednisolone combination therapy in adult patients with IgA vasculitis, *Rheumatol Int*, 2017; 37: 1387-1393.

35) Ronkainen J, Autio-Harmainen H, Nuutinen M: Cyclosporin A for the treatment of severe Henoch-Schönlein glomerulonephritis, *Pediatr Nephrol*, 2003; 18: 1138-1142.

36) Lee KH, et al: Treatment of refractory IgA vasculitis with dapsone: a systematic review, *Clin Exp Pediatr*, 2020; 63: 158-163.

37) Ekinci RMK, et al: Clinical manifestations and outcomes of 420 children with Henoch-Schönlein purpura from a single referral center from Turkey: A three-year experience, *Mod Rheumatol*, 2020; 30: 1039-1046.

38) 厚生労働省合同研究班 血管炎症候群の診療ガイドライン (2017 年改訂版). 2018; p78-83.

39) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) glomerular diseases work group. Immunoglobulin A vasculitis (IgAV). KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of glomerular diseases, *Kidney Int*, 2021; 100: S115-S127.

推奨作成関連資料 (IgAV)*

CQ1-2 文献選択フローチャート

CQ1-2 アブストラクトテーブル

CQ1-2 リスクバイアステーブル

CQ1-2 リスクオブバイアスサマリ_グラフ

CQ1-2 エビデンスプロファイル

CQ1-2 Evidence to Decision

*日本皮膚科学会 HP の「ガイドライン・指針」ページ参照)

クリオグロブリン血症性血管炎(cryoglobulinemia vasculitis ; CryoVas)

定義と機序

クリオグロブリンは, 低温で沈殿し 37℃ 以上に加温すると再溶解する, 血清または血漿に含まれる異常な免疫グロブリンである。その異常な産生は, 感染症や自己免疫疾患などの B 細胞のクローナルな増殖や血液疾患などの B 細胞の腫瘍性増殖が基礎にあると考えられている。クリオグロブリン血症は, クリオグロブリンが血清中に異常に存在する状態を指す。クリオグ

表 1 クリオグロブリンの型と主な疾患			
	I型 モノクローナル型	II型 モノクローナル型と ポリクローナル型の混合型	III型 ポリクローナル型
多発性骨髄腫	●		
原発性マクログロブリン血症	●	●	
慢性リンパ性白血病・リンパ肉腫		●	●
全身性エリテマトーデス			●
結節性多発動脈炎			●
シェーグレン症候群		●	●
関節リウマチ		●	●
リウマチ熱		●	●●
感染性心内膜炎		●	●●
C型肝炎		●●	●
本態性クリオグロブリン血症	●	●	●●
ウイルス感染			▲
細菌感染			▲
原発性胆汁性胆管炎	●●		▲
リンパ増殖性疾患関連モノクローナル γグロブリン血症	▲		
軽鎖病	▲		

●比較的高頻度 ●低頻度 ▲頻度不明だが報告あり

臨床検査法提要 改訂第35版. 金井正光 監修. 金原出版; 2020, pp.839-41 より一部改変

ロブリン血症性血管炎（cryoglobulinemia vasculitis；CryoVas）は、クリオグロブリンが小型血管の血管壁で免疫複合体を形成し生じる血管炎で、2012年 Chapel Hill 分類では免疫複合体性小型血管炎と定義されている。

冷却時に可逆的に沈殿する蛋白の存在は、1933 年 Wintrobe と Buell の多発性骨髄腫の症例で報告されたのが最初で⁴⁰⁾、1947 年 Lerner と Watson がその蛋白をクリオグロブリンと命名した⁴¹⁾。1974 年 Brouet らが分類した方法により、クリオグロブリンはその免疫グロブリンのクローン性と種類に応じ 3 種類に分類される⁴²⁾。すなわち、I 型：リウマチ活性のないモノクローナル免疫グロブリン（通常 IgG か IgM）で構成、II 型：リウマチ活性のあるモノクローナル IgM とポリクローナル IgG の混合、III 型：リウマチ活性のあるポリクローナル IgM とポリクローナルな IgG の混合、である。複数の免疫グロブリン成分で構成される II 型と III 型を合わせ、混合性クリオグロブリンという。

クリオグロブリン血症は、原疾患の有無で特発性（本

態性）と続発性に分類される。続発性では、I 型はマクログロブリン血症などの B 細胞性リンパ増殖性疾患や多発性骨髄腫など、混合性はシェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、関節リウマチなどの膠原病や C 型肝炎ウイルス（HCV）やヒト免疫不全ウイルス（HIV）などの感染症を基礎疾患とすることが多い（表 1）。HCV が 1989 年に発見されて以降、本態性クリオグロブリン血症とされていた多くの症例が HCV 関連であることが判明し、現在では特発性（本態性）クリオグロブリン血症の症例は多くはない。HCV は樹状細胞や B 細胞に感染し、B 細胞を活性化して B 細胞のクローナルな増殖と過剰な抗体産生を誘導する。産生された IgG やリウマチ活性を有する IgM が HCV のコア蛋白や C1q と結合し、血管壁の C1q 受容体と結合して血管壁に沈着して血管炎を惹起する。

疫学

混合性クリオグロブリン血症症例の HCV 感染率は欧米では 73%⁴³⁾、91%⁴⁴⁾、30～約 100%⁴⁵⁾と報告されて

おり, HCV 感染者の 35~64%⁴⁴⁾, 19~54%⁴⁶⁾にクリオグロブリンが見出されたこととされ, 北米や北欧より地中海沿岸で多いなど, 世界的な地域差が大きい。HCV 関連混合性クリオグロブリン血症で明らかな血管炎を示すのは 2~3%⁴⁶⁾, HCV 感染患者のうち CryoVas がみられるのは約 15%⁴⁷⁾と報告されている。

臨床症状

クリオグロブリン血症は多くの症例で無症状である。有症状である場合, I 型は血管炎によるよりも過粘調度症候群による症状が主体で, 皮膚症状では真皮上層の微小血管の閉塞がみられ炎症に乏しい。混合性クリオグロブリン血症で過粘調度症候群を示すことはかなり少なく, Ferri らは混合性クリオグロブリン血症 231 例中臨床的に明らかな症例は 1 例であったと報告している⁴⁸⁾。過粘調度症候群により, Raynaud 現象, 末梢虚血や壊死, 網状皮斑などの皮膚症状のほか, 腎炎, 末梢神経症状, 頭痛などの中枢神経症状, 視力低下などの眼症状, 難聴などがみられる。対して混合性クリオグロブリン血症では, 1966 年 Meltzer と Franklin はクリオグロブリンを認めた 29 例を集計し, IgG と IgM の混合性クリオグロブリン血症症例 11 例中 9 例で紫斑・関節痛・weakness がみられたと報告した⁴⁹⁾。以降, 混合性クリオグロブリン血症の特徴として, 紫斑・関節痛・weakness が Meltzer's triad とされている。内臓臓器障害は, 糸球体腎炎や末梢神経症状などを生じる全身性血管炎が主体で, 皮膚症状では真皮上中層の壊死性血管炎がみられる。そのため混合性クリオグロブリン血症は, ときに CryoVas と同じ意味で使用されることがある。また, 皮膚症状や神経症状などは, 血管炎に由来するのか過粘調度症候群によるのか, 病理組織学的な検討が必要になる。

治療

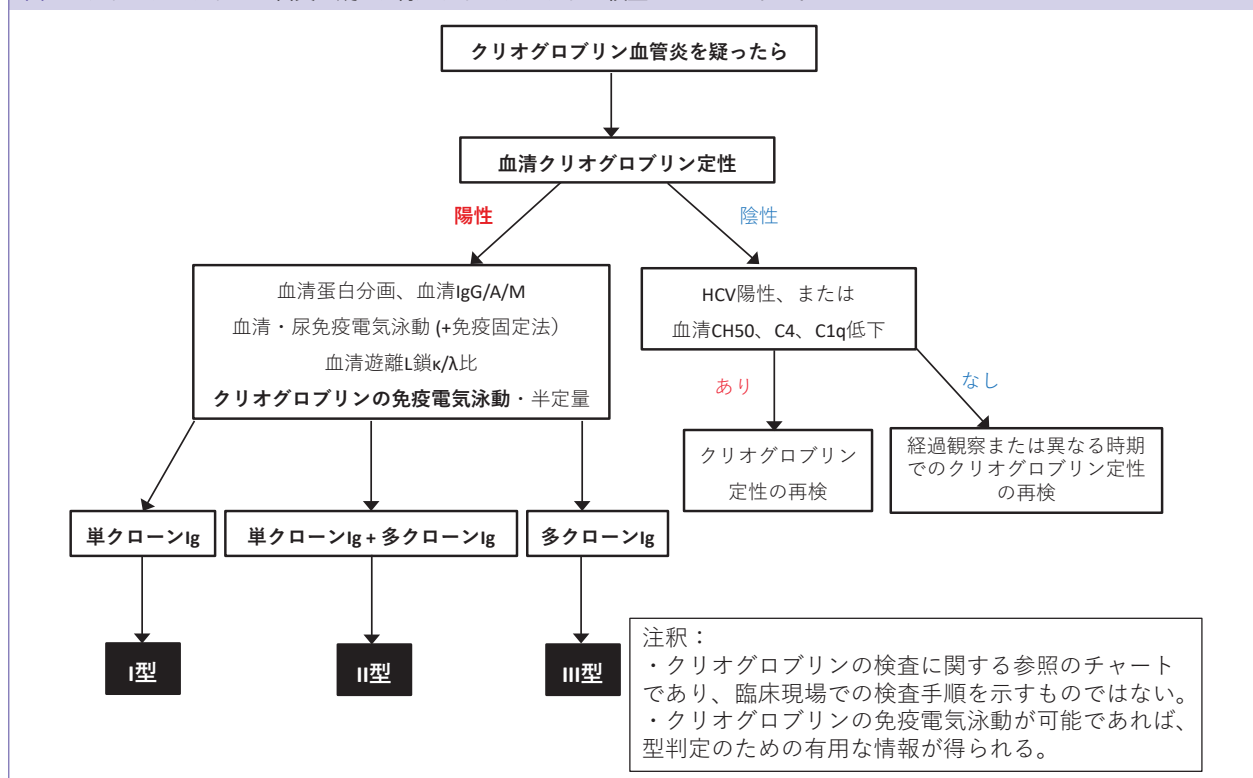
CryoVas の治療は, 基礎疾患, 障害臓器の別, 疾患の重症度に依存する^{50)~52)}。壊死・潰瘍化を伴わない紫斑, 関節症状, 軽微な末梢神経症状などの軽症では, 非ステロイド性抗炎症薬や鎮痛補助薬, 寒冷刺激からの防御などの対症療法で対応し, 必要に応じ少量グルココルチコイド (GC) を投与し, 基礎疾患の治療を並行する。糸球体腎炎, 壊死・潰瘍化する指趾末梢虚血, 進行性の末梢神経症状, 中枢神経症状, 出血を伴う消化器障害など中等症から重症では, 臓器障害を抑制するため, GC とシクロホスファミド (CY) を中心とし

た免疫抑制療法を行い, 同時期にまたは症状が抑制されたのち基礎疾患を治療する。海外ではリツキシマブ (RTX) の有効性が示されている。肺出血や急速進行性糸球体腎炎など重篤な場合や高粘調度症候群を伴う場合, 血漿交換療法を併用する。HCV 関連クリオグロブリン血症では, 抗ウイルス治療をまず検討する。クリオグロブリンの存在に関連なく, その genotype に従ってガイドラインに沿って行う。免疫抑制療法が活性化につながるため, B 型肝炎ウイルス (HBV) や HIV 感染による場合は, 免疫抑制療法開始前に開始することが望ましい。

文 献

- 40) Wintrobe MM, Buell MV: Hyperproteinemia associated with multiple myeloma, *Bull Johns Hopkins Hosp*, 1933; 52: 156-165.
- 41) Lerner AB, Watson CJ: Studies of cryoglobulins I: unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin), *Am J Med Sci*, 1947; 214: 410-415.
- 42) Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M: Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases, *Am J Med*, 1974; 57: 775-788.
- 43) Trejo O, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, et al: Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center, *Medicine (Baltimore)*, 2001; 80: 252-262.
- 44) Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P, et al: Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia, *Arch Intern Med*, 2006; 166: 2101-2108.
- 45) Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X: The cryoglobulinaemias, *Lancet*, 2012; 379: 348-360.
- 46) Himoto T, Masaki T: Extrahepatic manifestations and autoantibodies in patients with hepatitis C virus infection, *Clin Dev Immunol*, 2012; 2012: 871401.
- 47) Cacoub P, Si Ahmed SN, Ferfar Y, et al: Long-term efficacy of interferon-free antiviral treatment regimens in patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019; 17: 518-526.
- 48) Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M: Mixed cryoglobulinemia: Demographic clinical, and serologic features and survivals in 231 patients, *Semin Arth Rheum*, 2004; 33: 355-374.
- 49) Meltzer M, Franklin EC: Cryoglobulinemia: a study of 29 patients. I: IgG and IgM cryoglobulins and factors effecting cryoprecipitability, *Am J Med*, 1966; 40: 828-36.
- 50) Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D: Cryoglobulinemia vasculitis, *Am J Med*, 2015; 128: 950-955.
- 51) Ostojic P, Jeremic IR: Managing refractory cryoglobulin-

図2 クリオグロブリン血管炎を疑った際のクリオグロブリン検査のフローチャート



emic vasculitis: challenges and solutions, *J Inflamm Res*, 2017; 10: 49–54.

- 52) Silva F, Pinto C, Barbosa A, Borges T, Almeida J: New insight in cryoglobulinemic vasculitis, *J Autoimmun*, 2019; 105: 102313.

クリオグロブリンの検出方法

CryoVas を疑った場合には、血清中のクリオグロブリンの定性検査を行う。採血時から血清分離までの間、必ず 37℃ での保温を続ける。血清分離後は冷蔵保存し、外注委託会社などへ提出する。その後の検出方法は検査会社によっても異なるが、クリオグロブリンの性状を利用した測定が行われる。寒冷に 24 時間以上放置して白濁沈殿あるいはゲル化を肉眼で確認し、それらが 36～42℃ で溶解する場合に陽性と判断される。

具体的な CryoVas を疑った際のクリオグロブリン関連検査のフローチャートを提案する (図 2)。CryoVas を疑った場合には、血清クリオグロブリンの定性検査を行う。血清クリオグロブリン定性が陽性の場合、血清蛋白分画、血清 IgG/A/M の測定、血清・尿の免疫電気泳動、血清遊離 L 鎖 κ/λ 比の検査を考慮する。その結果から M 蛋白の存在が否定的な場合はポリクローナルな IgG、すなわち III 型のクリオグロブリンの

存在が疑われる。一方、M 蛋白の存在が示唆される場合は、血清や尿の免疫固定法を行い、その結果からモノクローナルな Ig からなる I 型のクリオグロブリン、あるいはモノクローナルな Ig とポリクローナルな Ig からなる II 型のクリオグロブリンであるかを推定する。免疫固定法の結果からポリクローナルな Ig が疑われた場合には、III 型のクリオグロブリンの可能性を考える。

クリオグロブリンの型判定をより明らかにしたい場合には、分離精製したクリオグロブリン自体の免疫電気泳動による同定検査を施行する手段がある。これによりクリオグロブリンがどのような Ig から構成されているかの有力な情報が得られるので、前述の血清や尿検査の結果も参考にしよう。I 型から III 型までの型判別を行うことになる。また、クリオグロブリンの半定量検査としてクリオクリット法が使用されているが、クリオグロブリンの量と CryoVas の症状との相関は明らかになっていない。クリオグロブリンの同定検査や半定量検査は、一部の検査会社で可能であるが、事前の確認が必要である。

血清クリオグロブリン定性が陰性の場合、HCV が陽性あるいは血清中の補体 (CH50, C4, C1q) の低下が

みられる場合には、臨床症状の悪化時など必要に応じてクリオグロブリン定性検査の再検を考慮する。HCVや補体低下がみられない場合は、クリオグロブリンの存在は否定的と考えて経過観察するか、臨床症状の悪化時などの異なる時期に再検を検討する。また、クリオグロブリン以外の温度依存性異常蛋白として、クリオフィブリノーゲンが知られている。播種性血管内凝固症候群や悪性腫瘍などで血漿中に出現することがあるが、臨床検査として明確な位置づけはされておらず、CryoVasにおける臨床的意義はよくわかっていない。本チャートは、クリオグロブリンの検査に関する詳しい手順を参考として示すものであり、実際の臨床現場での検査手順やこれらを全て行うことを推奨するものではない。

重要臨床課題の選択

CryoVasは、皮膚、腎臓など諸臓器の血管炎を主徴とし、さまざまな合併症を生じる疾患である。そして、本症患者のquality of life (QOL) に大きな影響を与える。従って、その診断、治療、予防を検討することは临床上重要な課題である。

GCは、血管炎に対して軽症では必要時に少量投与、重症では大量投与と免疫抑制薬などとの併用が行われており、治療の基礎となる薬剤。しかし、GCには易感染性をはじめ生命の危機をもたらしうる副作用があるため、適切な使用が求められる。CryoVasの皮膚症状、腎炎でGCの有用性が異なるか、GCによる感染症の頻度や重症化について分析することは重要な課題である。

CYは、重症の血管炎症候群に対して一般的に用いられている薬剤である。このため、CryoVasにおいても、GCなどの治療に抵抗性の場合には用いられる場合がある。しかし、CYには易感染性をはじめ生命の危機をもたらしうる副作用があり、また妊娠可能年齢の女性には妊孕性に対する障害もあり、適切な使用が求められる。

RTXは、海外の報告でCryoVasに対する有効性が示され、中等症から重症に対して使用を推奨されている。CryoVasの皮膚症状、腎炎で有用性が異なるか、基礎疾患にHCV感染症があればその肝炎が増悪するか、RTXによる感染症の増悪発症があるか、などについて分析することは、重要な課題である。

抗ウイルス薬・抗ウイルス療法薬は、HCV関連CryoVasにおいてクリオグロブリン産生の原点であ

るHCVの排除を目的としてまず考慮されるべき基礎的な治療法である。薬の種類による有用性の違いだけでなく、CryoVasの皮膚症状、腎症状で有用性が異なるか、抗ウイルス薬・抗ウイルス療法薬による感染症の増悪発症があるかなどについて分析することは、重要な問題である。

アウトカムの抽出

「クリオグロブリン血症性血管炎のグルココルチコイド投与」のアウトカムとして腎炎、肝炎の悪化、皮膚症状、感染症、骨粗鬆症をあげた。

「クリオグロブリン血症性血管炎のグルココルチコイドに加えてシクロホスファミド投与」のアウトカムとして腎炎、肝炎の悪化、皮膚症状、感染症をあげた。

「クリオグロブリン血症性血管炎のグルココルチコイドに加えてリツキシマブ投与」のアウトカムとして腎炎、肝炎の悪化、皮膚症状、感染症をあげた。

「クリオグロブリン血症性血管炎のグルココルチコイドに加えて血漿交換」のアウトカムとして腎炎、肝炎の悪化、皮膚症状、感染症をあげた。

「HCV関連クリオグロブリン血症性血管炎の抗ウイルス薬投与」のアウトカムとして腎炎、皮膚症状、肝炎の悪化、感染症をあげた。

クリニカルクエスチョン (Clinical question ; CQ)

選択された重要臨床課題についてCQが作成された。またアウトカムについては重要性が検討され、選択されたアウトカムを含めたPICOが設定された。重要臨床課題である治療に対して、以下のCQを作成した。

CQ2-1: クリオグロブリン血症性血管炎の患者にグルココルチコイドの投与を行うべきか？

CQ2-2: クリオグロブリン血症性血管炎の患者にグルココルチコイドに加えてシクロホスファミドの投与を行うべきか？

CQ2-3: クリオグロブリン血症性血管炎の患者にグルココルチコイドに加えてリツキシマブの投与を行うべきか？

CQ2-4: クリオグロブリン血症性血管炎の患者にグルココルチコイドに加えて血漿交換を行うべきか？

CQ2-5: HCV関連クリオグロブリン血症性血管炎の患

者に抗ウイルス療法を行うべきか？

システマティックレビュー

文献検索

日本皮膚科学会皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン策定委員会内に設置されたパネルチームにより、CQ, PICO, OUTCOME（数字は重要性：7-9の重大がRCT論文の対象となる、4-6の重要はその後での影響がある）が決定した（表 CQ2-1・CQ2-2・CQ2-3・CQ2-4・CQ2-5 重要臨床課題）。

日本皮膚科学会皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン策定委員会内に設置された論文抽出チームが、論文抽出業務の中心を担った。CQ毎にキーワードを選定し、東京慈恵会医科大学学術情報センター（日本医学図書館協会）阿部信一先生のサポートも受けた。表に文献検索式を示す（表 CQ2-1・CQ2-2・CQ2-3・CQ2-4・CQ2-5 検索式）。エビデンスの少なさが予想されたため、検索期間を制限しなかった。検索を行うデータベースとして、米国国立医学図書館（National Library of Medicine；NLM）の国立生物科学情報センター（National Center for Biotechnology Information；NCBI）が提供するPub Med, Cochrane 共同計画が提供するCochrane Library, 医学中央雑誌刊行会が提供する医学中央雑誌を利用した。

2020年2月までに各データベースに登録されていた文献をもとに抽出された文献、およびハンドサーチで加えた文献に対して、文献スクリーニング、メタアナリシス、エビデンスの質の評価を、日本皮膚科学会皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン策定委員会内に設置されたシステマティックレビューチームが行った。文献スクリーニングでは、混合性クリオグロブリン血症という病名は、その臓器障害は主に全身性血管炎によるために、CryoVasと同じ意味で使用されることがあるので、血管炎による症状を扱っているのか明確に示されていない文献は除外した。採用する文献の研究デザインは、ランダム化比較試験またはメタアナリシスとし、各CQで採用する文献がない場合はコホート研究に関する文献も検討した。一次スクリーニングとして、タイトルやアブストラクトからPICOに合致しないものを除外し、除外されなかった文献について二次スクリーニングとして、文献本文を精読してPICOに合致するものを採用した。人員の制約の面から、一次スクリーニングは1文献に対し1名で行い、

二次スクリーニングは1文献に対し2名一組で行った。文献採用に関する意見が一致しない場合、担当した2名の協議で対応した。

推奨作成関連資料（CryoVas）*

表 CQ2-1・CQ2-2・CQ2-3・CQ2-4・CQ2-5 重要臨床課題

表 CQ2-1・CQ2-2・CQ2-3・CQ2-4・CQ2-5 検索式
*日本皮膚科学会HPの「ガイドライン・指針」ページ参照

エビデンスの確実性の評価

システマティックレビューと診療ガイドライン作成の国際標準様式であるGRADE（Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation）Working Groupの手法に原則的に倣った⁵³⁾⁵⁴⁾。本治療の手引きのためのメタアナリシスに用いた論文に対してシステマティックレビューチーム2名の評価者が各CQの各アウトカムに関するエビデンスの確実性を評価した。ランダム化比較試験に関する文献の評価においてはグレードを下げる五要因すなわち「バイアスのリスク（risk of bias）」「非一貫性（inconsistency）」「非直接性（indirectness）」「不精確さ（imprecision）」「出版バイアス（publication bias）」を、観察研究に関する文献についてはこれらに加えてグレードを上げる量反応関係・効果減弱交絡・効果の大きさについても評価した。エビデンスの確実性はアウトカムごとにhigh（高）、moderate（中）、low（低）、very low（非常に低）の4段階にグレーディングした。各アウトカムにおけるイベント数、効果推定値、エビデンスの確実性評価を、エビデンスプロファイルにまとめて推奨作成に利用した。

ランダム化比較試験（Randomized controlled trial；RCT）、観察研究ともに採用可能な文献がなく、GRADEの適用が困難なCQ2-1、CQ2-2、CQ2-4では、各CQに関する現時点で利用可能な最適な論文が症例集積研究であったため、従来のエビデンスレベルでの記載（注）とした。しかし、複数の手法を用いた表記方法が混在すると利用者には理解がむずかしくなることから、症例集積研究等から作成した推奨のエビデンスの確実性は「非常に低」とし、評価手法が異なる旨を付記することとした。

注

研究デザインをもとにI（RCTのメタ解析）～VI（専門家個人の意見）に分けられる。症例集積研究はエビデンスレベルVとなる。

推奨の作成

システマティックレビューチームは、エビデンスプロファイルをもとにEvidence to Decision (EtD) テーブルを作成した。EtD テーブルには、エビデンスの確実性、利益と害の大きさとバランス、患者の価値観と意向、資源（コストやリソースなど）の事項が記載されており、パネルチームは、重大なアウトカムに関してそれらを包括的に考えて推奨の方向性と強さを決定した。また、各CQで検討された重大なアウトカムのエビデンスの確実性を踏まえて、アウトカム全般に関するエビデンスの確実性を決定した。作成された推奨内容について、パネルチームの構成員による投票が行

われた。1回目の投票で推奨の方向性に関しては合意が得られたが、推奨文の文言、欄外の解説事項について、意見があった。それらの意見をもとに推奨文を修正し、2回目の投票を経て、パネルチーム全員から承認を得た。さらに、重症度などに関して、メール会議を行い、最終原稿に対して、委員会全員から承認を得た。

文 献

53) GRADE working oup. <https://www.gradeworkinggroup.org/>
54) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会
Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0 公益財団法人 日本医療機能評価機構

CQ の推奨とまとめ

CQ2-1：クリオグロブリン血症性血管炎の患者にグルココルチコイドの投与を行うべきか？

推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
重症の皮膚症状、腎炎を伴うクリオグロブリン血症性血管炎の患者にグルココルチコイドの投与を行うことを提案する。	弱い	非常に低*

*RCT・治療比較研究がないため、エビデンスの確実性は「非常に低」とした。

CQ2-2：クリオグロブリン血症性血管炎の患者にグルココルチコイドに加えてシクロホスファミドの投与を行うべきか？

推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
グルココルチコイドの効果不十分で重症のIgA血管炎の患者に、グルココルチコイドに加えてシクロホスファミドの投与を行うことを提案する。	弱い	非常に低*

*RCT・治療比較研究がないため、エビデンスの確実性は「非常に低」とした。

CQ2-3：クリオグロブリン血症性血管炎の患者にグルココルチコイドに加えてリツキシマブの投与を行うべきか？

推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
HBV・HCV・HIV感染のない重症の皮膚症状、腎炎を伴うクリオグロブリン血症性血管炎の患者に対して、グルココルチコイド単独投与よりもグルココルチコイド+リツキシマブの投与を行うことを提案する（本邦ではリツキシマブはクリオグロブリン血症性血管炎に対して保険適用外である）。	弱い	低

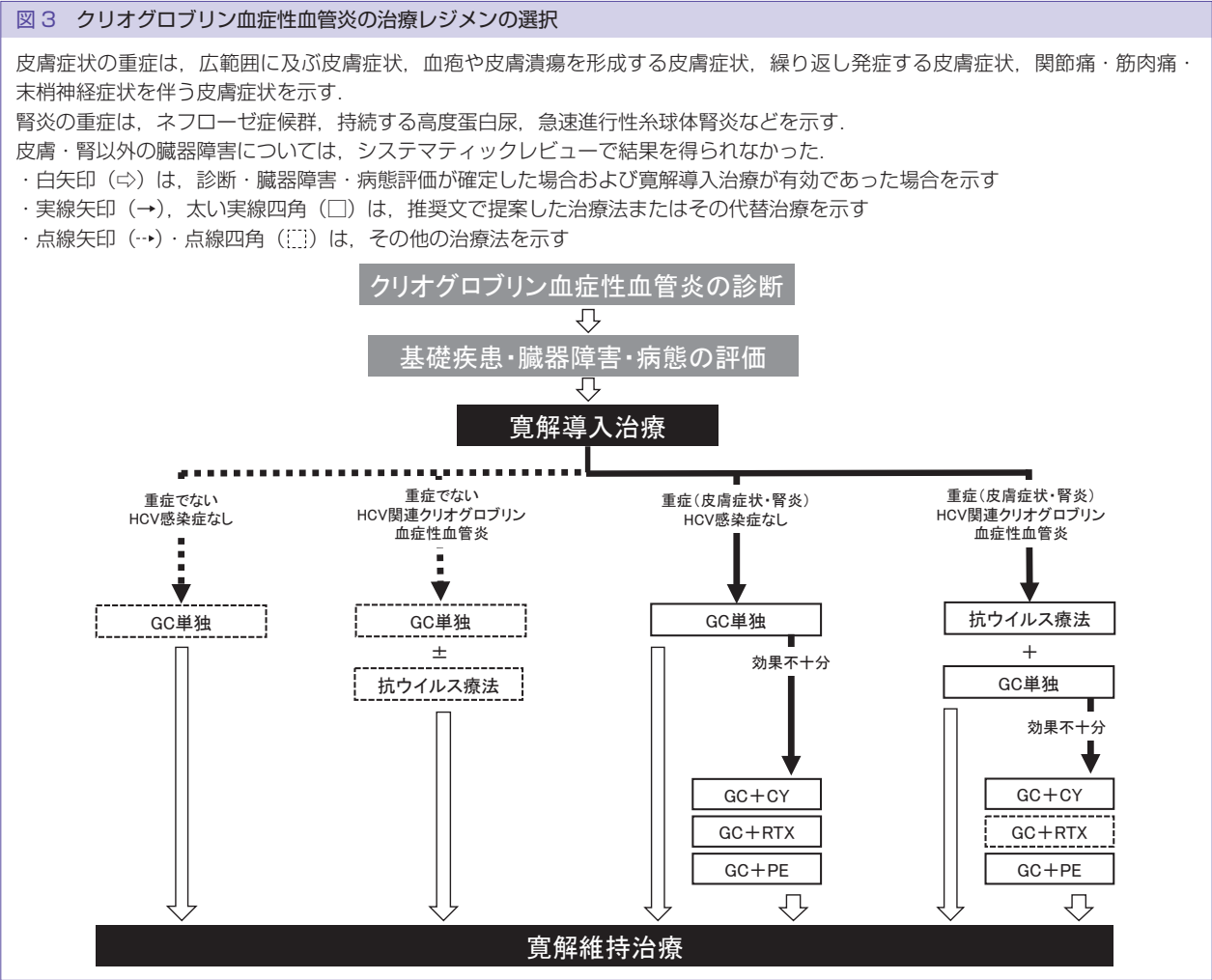
CQ2-4：クリオグロブリン血症性血管炎の患者にグルココルチコイドに加えて血漿交換を行うべきか？

推奨	推奨の強さ	エビデンスの 確実性
重症の皮膚症状，腎炎を伴うクリオグロブリン血症性血管炎の患者に，グルココルチコイドに加えて血漿交換を行うことを提案する．	弱い	非常に低*

*RCT・治療比較研究がないため，エビデンスの確実性は「非常に低」とした．

CQ2-5：HCV 関連クリオグロブリン血症性血管炎の患者に抗ウイルス療法を行うべきか？

推奨	推奨の強さ	エビデンスの 確実性
重症の皮膚症状，腎炎を伴う HCV 関連クリオグロブリン血症性血管炎の患者に，抗ウイルス療法を行うことを提案する．	弱い	低



CQ2-1 の推奨と解説

CQ2-1：クリオグロブリン血症性血管炎の患者にグルココルチコイドの投与を行うべきか？

推奨	推奨の強さ	エビデンスの 確実性
重症の皮膚症状、腎炎を伴うクリオグロブリン血症性血管炎の患者にグルココルチコイドの投与を行うことを提案する。	弱い	非常に低*

*RCT・治療比較研究がないため、エビデンスの確実性は「非常に低」とした。

背景

GC は、CryoVas に対して軽症では必要時に少量投与、重症では大量投与と免疫抑制薬などとの併用が行われており、治療の基礎となる薬剤である。しかし、GC には易感染性をはじめ生命の危機をもたらす副作用や骨粗鬆症など生活の質を落とす副作用があり、適切な使用が求められる。CryoVas の皮膚症状、腎炎で GC の有用性が異なるか、基礎疾患に HCV 感染症があればその肝炎が増悪するか、GC による骨粗鬆症の問題や感染症の増悪発症があるか、などを分析することは、重要な問題である。

解説（エビデンスの要約）

Pub Med, Cochrane library, 医学中央雑誌から文献検索して得られた文献は 117 文献であった。一次スクリーニングで採用された文献は 12 文献で、二次スクリーニングの結果、CryoVas に対する GC の有用性を検討した、定められた PICO を満たす文献は採用されなかった。二次スクリーニングでの除外理由としては、研究対象がクリオグロブリン血症症例とされ血管炎を伴うか明確に示されていない、研究対象に CryoVas 症例が含まれているがその詳細が明らかではない、研究対象に GC 単独群が含まれているがその詳細を示していない、研究対象の GC 単独群の有効率を示しているが無治療群の設定がないもしくは無治療群との統計学的な検討が示されていない、レビューであっても採用文献が GC 単独群を扱っていないもしくは無治療群の設定がないなどで今回のシステムティックレビューにて採用されていない、であった。

Dammacco ら⁵⁶⁾は、混合性クリオグロブリン血症 65 例のランダム化比較試験で、GC 群（6-メチルプレドニゾン 16 mg/日）18 例、無治療群 15 例について、治療後紫斑の消失・神経症状の改善・腎炎の改善のうち

一つ以上を満たしクリオクリットが開始時の 50% 未満に減少したのは、各々 16.7%, 6.7%であったと報告しているが、2 群間での統計学的な検討を行っていない。検定すると、 $P=0.191$ であった。

Foessel L ら⁵⁶⁾は、HCV 感染のない混合性クリオグロブリン血症 33 例の症例集積報告で、GC 群（用量の記載なし）のべ 14 例のうち、クリオグロブリンが消失し全ての臨床症状が消失したのは 0 例、クリオグロブリンが持続して存在したが開始前の臨床症状が不完全ながら改善したのは 11 例であったと報告しているが、無治療群を設定していない。

Terrier B ら⁵⁷⁾は、HBV・HCV・HIV 感染のない混合性クリオグロブリン血症で全身性血管炎を伴う 242 例のコホート研究で、GC 群（用量の記載なし）103 例中、全ての臨床症状の改善を認めたのは 33%、腎炎の改善を認めたのは 59%と報告しているが、無治療群を設定していない。

パネルチーム会議および全体会議

①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？

RCT および治療比較の可能な観察研究が存在せず、観察研究、ケースシリーズの論文のみであった。エビデンスの確実性は「非常に低」とした。

②利益と害のバランスはどうか？

CryoVas において、重症例では経口 GC は一般的に広く使用されていることが確認された。経口 GC による副作用は既知であり、ある程度の副作用の合併が予想されるが、おそらく介入（経口 GC の使用）を支持する。ただし、効果の大きさはさまざまである。

③患者の価値観や意向はどうか？

有効性、安全性に関するアウトカムおよびその重要性については、患者、医療従事者ともに不確実性やばらつきは少ないと思われる。患者によって、経口GCの副作用の懸念から価値観や意向にばらつきがある可能性はある。皮膚に症状が限局している場合、患者が治療を望まない可能性はある。

④正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

費用対効果に関して同定された研究エビデンスは存在しない。しかし、利益と害のバランスにおいては、経口GCの使用をおそらく支持すると考えられる。ただし、効果の大きさはさまざまである。一方、経口GCは安価であり、薬剤費の観点では問題は生じにくいと思われる。複数の治療薬の効果を比較できる研究はないこと、有効性および副作用は個々の症例で異なることから、費用対効果はおそらく介入を支持するが、程度はさまざまである、と判断した。

⑤推奨のグレーディング

重症例では経口GCは一般的に広く使用されていることが確認された。日常生活に支障を来し、患者の希望があれば、治療介入することは正当性があると考えられる。しかし、比較群のない観察研究、ケースシリーズのみであり、エビデンスの確実性は「非常に低」であった。また、費用対効果はおそらく介入を支持するが程度はさまざま、と考えられる。以上から、推奨の強さは「弱い」、エビデンスの確実性は「非常に低」とした。

関連する他の診療ガイドライン等の記載

日本循環器学会と厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班を主体とした合同研究班による血管炎症候群の診療ガイドライン2017改訂版⁵⁸⁾では、CryoVasに対してステロイドは推奨IIa、エビデンスレベルBであった。

今後の研究の可能性

倫理的な面から、今後無治療群を設定する臨床研究を行うことは難しいと考えられ、そのような背景から、今回の結果はGCの有用性を否定するものではない。

重症の皮膚症状、腎炎の定義に関しては、以下の提

案があった。

・皮膚症状の重症は、

広範囲に及ぶ皮膚症状、血疱や皮膚潰瘍を形成する皮膚症状、繰り返し発症する皮膚症状、関節痛・筋肉痛・末梢神経症状を伴う皮膚症状

・腎炎の重症は、

ネフローゼ症候群、持続する高度蛋白尿、急速進行性糸球体腎炎など

文 献

- 55) Dammacco F, Sansonno D, Han JH, et al: Natural interferon-alpha versus its combination with 6-methylprednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinemia: a long-term, randomized, controlled study, *Blood*, 1994; 84: 3336-3343.
- 56) Foessel L, Besancenot JF, Blaison G, et al: Clinical Spectrum, Treatment, and Outcome of Patients with Type II Mixed Cryoglobulinemia without Evidence of Hepatitis C Infection, *J Rheumatol*, 2011; 38: 716-722.
- 57) Terrier B, Krastinova E, Marie I, et al: Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey, *Blood*, 2012; 119: 5996-6004.
- 58) 厚生労働省合同研究班 血管炎症候群の診療ガイドライン (2017年改訂版). 2018; p83-86.

推奨作成関連資料 (CryoVas)*

CQ2-1 文献選択フローチャート

CQ2-1 Evidence to Decision

*日本皮膚科学会HPの「ガイドライン・指針」ページ参照)

CQ2-2 の推奨と解説

CQ2-2：クリオグロブリン血症性血管炎の患者にグルココルチコイドに加えてシクロホスファミドの投与を行うべきか？

推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
グルココルチコイドの効果不十分で重症の IgA 血管炎の患者に、グルココルチコイドに加えてシクロホスファミドの投与を行うことを提案する。	弱い	非常に低*

*RCT・治療比較研究がないため、エビデンスの確実性は「非常に低」とした。

背景

CY は、本邦では CryoVas に対する GC と併用する免疫抑制療法を中心となっている。海外では感染症を基礎疾患とする CryoVas 症例でもリツキシマブ (RTX) を使用できない場合の代替手段として使用されることがあり、また感染症を基礎疾患としない CryoVas 症例では使用され、現在も治療選択肢である。しかし、CY には易感染性をはじめ生命の危機をもたらしうる副作用があり、また妊娠可能年齢の女性には妊孕性に対する障害もあり、適切な使用が求められる。CryoVas の皮膚症状、腎炎で有用性が異なるか、基礎疾患に HCV 感染症があればその肝炎が増悪するか、CY による感染症の増悪発症があるか、などについて分析することは、重要な問題である。

解説 (エビデンスの要約)

Pub Med, Cochrane library, 医学中央雑誌から文献検索して得られた文献は 34 文献であった。一次スクリーニングで採用された文献は 9 文献で、二次スクリーニングの結果、CryoVas に対する GC+CY の有用性を検討した、定められた PICO を満たす文献は採用されなかった。二次スクリーニングでの除外理由としては、研究対象がクリオグロブリン血症症例とされ血管炎を伴うか明確に示されていない、研究対象に GC+CY 群が含まれているがその詳細を示していない、研究対象の GC+CY 群の有効率を示しているが GC 単独群の設定がないもしくは GC 単独群との統計学的な検討が示されていない、レビュー文献であっても採用文献が GC+CY 群を扱っていないなどで今回のシステマティックレビューにて採用されていない、などであった。

Foessel L ら⁵⁹⁾は、HCV 感染のない混合性クリオグ

ロブリン血症 33 例の症例集積報告で、GC 群 (用量の記載なし) のべ 14 例、GC+CY 群 (CY: 500~750 mg/m² 月 1 回経静脈投与) のべ 17 例のうち、治療後クリオグロブリンが消失し全ての臨床症状が消失したのは、各々 0 例であり、クリオグロブリンが持続して存在したが開始前の臨床症状の不完全ながら改善したのは各々 11 例であったと報告しているが、2 群間の統計学的な検討を行っていない。

パネルチーム会議および全体会議

①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？

RCT および治療比較の可能な観察研究が存在せず、観察研究、ケースシリーズの論文のみであった。エビデンスの確実性は「非常に低」とした。

②利益と害のバランスはどうか？

アウトカムである皮膚症状、腎炎、入院を必要とした感染症について、GC+CY 群と GC 群において効果の方向性はさまざまであり、有意差も認めなかった。このため、GC+CY と GC では利益と害のバランスはさまざまである、と考えた。

③患者の価値観や意向はどうか？

CY は、多くの診療科で免疫抑制薬として頻用されている薬剤である。GC 単剤の治療が無効または再燃した患者に対し、CY を併用することを検討し勧めることも多い。有効性、安全性に関するアウトカムおよびその重要性については、患者、医療従事者ともに不確実性やばらつきは少ないと思われる。

④正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

CYは、治療抵抗性の「全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）」に対して保険適用である。GC、CYともに高額ではない。しかし、CYは経口投与でなく経静脈投与が主流となりつつあるので、その場合症例毎の事情や受診施設により入院を要することがある。

⑤推奨のグレーディング

GC単独で治療抵抗性であるため、GC単独以外での治療が必要である。GC+CYの比較において、効果のバランスはさまざまであるが、寛解率の観点からは、ともに選択肢となる。以上から、推奨の強さは「弱い」、エビデンスの確実性は「非常に低」とした。

関連する他の診療ガイドライン等の記載

日本循環器学会と厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班を主体とした合同研究班による血管炎症候群の診療ガイドライン2017改訂版⁶⁰⁾では、CryoVasに対してCYは推奨IIa、エビデンスレベルBであった。

今後の研究の可能性

CYは、HCVが発見されるまで中等症や重症のCryoVas症例に対して、GCと併用する免疫抑制療法として使用されてきたが、それまでのエビデンスは小規模な観察研究に依拠していた。その後の研究でも高いエビデンスを示す文献は認められなかった。HCVが発見されて以降、HCV関連CryoVas症例で抗ウイル

ス治療が行われない状態で使用すると、ウイルス複製が促進され感染症の増悪をきたすことが知られるようになり、その使用には注意を要する。しかし、海外でも感染症を基礎疾患とするCryoVas症例でもRTXを使用できない場合の代替手段として、また感染症を基礎疾患としないCryoVas症例では使用されうるのが現状である。そのような背景から、今回の結果はGC+CYの有用性を否定するものではない。

CryoVasに対するGC+CYの有用性とGC+RTXの有用性を比較する臨床試験が待たれる。

重症の皮膚症状、腎炎の定義に関しては、以下の提案があった。

・皮膚症状の重症は、

広範囲に及ぶ皮膚症状、血疱や皮膚潰瘍を形成する皮膚症状、繰り返し発症する皮膚症状、関節痛・筋肉痛・末梢神経症状を伴う皮膚症状

・腎炎の重症は、

ネフローゼ症候群、持続する高度蛋白尿、急速進行性糸球体腎炎など

文 献

59) Foessel L, Besancenot JF, Blaison G, et al: Clinical Spectrum, Treatment, and Outcome of Patients with Type II Mixed Cryoglobulinemia without Evidence of Hepatitis C Infection, *J Rheumatol*. 2011; 38: 716-722.

60) 厚生労働省合同研究班 血管炎症候群の診療ガイドライン（2017年改訂版）. 2018; p83-86.

推奨作成関連資料（CryoVas）*

CQ2-2 文献選択フローチャート

CQ2-2 Evidence to Decision

*日本皮膚科学会HPの「ガイドライン・指針」ページ参照

CQ2-3の推奨と解説

CQ2-3：クリオグロブリン血症性血管炎の患者にグルココルチコイドに加えてリツキシマブの投与を行うべきか？

推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
HBV・HCV・HIV感染のない重症の皮膚症状、腎炎を伴うクリオグロブリン血症性血管炎の患者に対して、グルココルチコイド単独投与よりもグルココルチコイド+リツキシマブの投与を行うことを提案する（本邦ではリツキシマブはクリオグロブリン血症性血管炎に対して保険適用外である）。	弱い	低

背景

RTX は、海外の報告で Cryo Vas に対する有効性が示され、中等症から重症に対して使用を推奨されている。日本皮膚科学会血管炎・血管障害診療ガイドライン 2016 年改訂版⁶¹⁾では Cryo Vas に対する治療アルゴリズムに組み込まれている。Cryo Vas の皮膚障害や腎炎や神経障害で有用性が異なるか、基礎疾患に HCV 感染症があればその肝炎が増悪するか、RTX による感染症の増悪発症があるか、などについて分析することは、重要な問題である。

解説（エビデンスの要約）

Pub Med, Cochrane library, 医学中央雑誌から文献検索して得られた文献は 90 文献であり、ハンドサーチで得られた 1 文献を加えた。一次スクリーニングで採用された文献は 12 文献で、二次スクリーニングの結果、CryoVas に対する GC+RTX の有用性を検討した、定められた PICO を満たす文献はランダム化比較試験に関するものではなく、比較のあるコホート研究 1 文献⁶²⁾を採用した。

Terrier ら⁶²⁾は、HBV・HCV・HIV 感染のない混合性クリオグロブリン血症で全身性血管炎を伴う 242 例のコホート研究で、GC+RTX 群（GC 用量記載なし、RTX 375 mg/m² 週 1 回 4 回投与または 1,000 mg/m² 週に 1 回 2 回投与）28 例と GC 群 103 例（GC 用量記載なし）を比較した。皮膚症状（紫斑・潰瘍）・末梢神経症状・腎炎・関節痛/関節炎を臨床症状として全ての臨床症状の改善についてハザード比（HR）3.7（ $p=0.01$ ）、GC を減量し 6 カ月後プレドニゾン 10 mg/日未満にできたかについて HR 2.5（ $p<0.001$ ）と、GC+RTX 群で有意に高い有効性を示した。設定されたアウトカムについては、腎機能改善について HR 31.6（ $p=0.03$ ）、重症感染症（細菌性敗血症、細菌性肺炎、細菌性皮膚感染症など）罹患について HR 9.0（ $p<0.0001$ ）と、GC+RTX 群で有意に高いことを示した。

HCV 関連 CryoVas を対象とした文献は、システマティックレビューやランダム化比較試験があるものの、GC+RTX 群と GC 群の比較がなされておらず、今回のシステマティックレビューでは採用しなかった。

Montero ら⁶³⁾は HCV 関連混合性クリオグロブリン血症のシステマティックレビューを報告し、RTX 群は非 RTX 群と比較して、治療開始 18 カ月後及び 36 カ月後の血清クレアチニン値・蛋白尿⁶⁴⁾や 1 カ月後の尿

沈渣所見・24 カ月後の血漿交換の必要性⁶⁵⁾について差異はないか殆どなく、18～24 カ月後の皮膚血管炎は軽微改善⁶⁴⁾⁶⁵⁾としている。採用された文献^{64)～66)}は RTX 群と非 RTX 群を比較したランダム化比較試験であり、GC+RTX 群・GC 群は設定されていないか、GC+RTX 群と GC 群の 2 群間での比較は行っていない。

Dammacco ら⁶⁴⁾は、HCV 関連混合性クリオグロブリン血症 37 例のランダム化比較試験で、PIRR 群（peg-IFN α 2a 180 μ g または peg-インターフェロン（IFN） α 2b 1.5 μ g/kg 週 1 回投与 48 週間+リバビリン（RBV）1,000 mg（体重 75 kg 以下）または RBV1,200 mg（体重 75 kg 超）連日 48 週間投与+RTX375 mg/m² 週 1 回 4 回投与し 5 カ月後 1 回・10 カ月後 1 回投与）と対照群（Peg-IFN- α 2a 180 μ g または Peg-IFN- α 2b 1.5 μ g/kg 週 1 回 48 週間投与+RBV1,000 mg（体重 75 kg 以下）または RBV1,200 mg（体重 75 kg 超）連日 48 週間投与）の比較を行った。臨床症状の消失か著明改善・クリオグロブリンの消失・血中 HCV-RNA 検出不能・B 細胞クローナリティの消失に基づく定義された完全寛解は治療開始 12 カ月後に PIRR 群 54.5%で、33.3%の対照群より有意に高く（ $p<0.05$ ）、治療開始 36 カ月後完全寛解が維持されたのは PIRR 群 83.3%で、40%の対照群より有意に高かった（ $p<0.01$ ）。RTX の非 RTX 使用に対する有意な有効性を示したが、GC+RTX 群・GC 群は設定されていない。

De Vita ら⁶⁵⁾は、重症 CryoVas59 例のランダム化比較試験で、RTX 群（1,000 mg/m² 週に 1 回 2 回投与、少量 GC と併用可）と非 RTX 群（GC 単独（最大初用量プレドニゾン 1 mg/kg、ステロイドパルスと併用可）、アザチオプリンまたは CY（GC 併用可）、または PE（GC 併用可）のいずれか）の比較を行った。12 カ月間治療継続できたのは RTX 群 64.3%に対し非 RTX 群 3.5%（ $p<0.0001$ ）で、治療 3 カ月後・6 カ月後・12 カ月後・24 カ月後の BVAS は RTX 群でのみ低下がみられた。RTX の非 RTX 使用に対する有意な有効性を示したが、GC+RTX 群と GC 群の 2 群間での比較は行っていない。

Sneller ら⁶⁶⁾は、抗ウイルス治療で寛解しなかった HCV 関連 CryoVas24 例のランダム化比較試験で、RTX 群（375 mg/m² 週 1 回 4 回投与、割付前治療を継続）と非 RTX 群（割付前治療を継続し活動性増悪時治療強化可）の比較を行った。治療 4 カ月後には RTX 群の BVAS は有意に低下し（ $p<0.02$ ）、治療 6 カ月後の寛解（BVAS=0）を得たのは RTX 群 83.3%に

対し非 RTX 群 8.3% ($p < 0.001$) で、糸球体腎炎は RTX 群 4 例で安定か改善が見られたが非 RTX 群 4 例は全例増悪した。治療後 6 カ月間 AST の上昇は HCV 感染によるものであって両群で同等であり、感染症の発症は RTX 群で 1 例、非 RTX 群で 2 例の Division of Aids Table for Grading the Severity of ADULT AND PEDIATRIC Adverse Events 分類で grade 2 (moderate event) であった。RTX の非 RTX 使用に対する有意な有効性を示したが、GC+RTX 群と GC 群の 2 群間での比較は行っていない。

パネルチーム会議および全体会議

①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？

設定されたアウトカムで、採用された文献に記載のある腎炎、感染症について、バイアスのリスクや非直接性でグレードダウンされたが、効果の大きさをグレードアップされ、エビデンスの確実性としては「低」となり、アウトカム全体のエビデンスの確実性は「低」となった。

②利益と害のバランスはどうか？

設定された望ましいアウトカムのうち、採用された文献で検討されている腎炎について、GC+RTX が GC に対して有意に有効性が高かった。一方、望ましくないアウトカムである感染症罹患について GC+RTX が GC に対して有意に多いとなっていた。アウトカムの重要性について、腎炎の改善は感染症罹患より高く、利益と害のバランスは GC+RTX の方が勝ると判断した。

③患者の価値観や意向はどうか？

採用された文献で検討されたアウトカムに対して、RTX が保険適用外であること、RTX は点滴静注が必要な薬剤で症例毎の事情や受診施設により入院を要することがあること、RTX の製造過程で外国のウシ血清由来成分を使用していること、から患者の価値観でばらつきが出る可能性があり、重要な不確実性またはばらつきの可能性ありと判断した。

④正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

費用対効果を検討した文献は採用されなかった。

RTX は現在保険適用外であることに留意する必要がある。GC+RTX の投与にあたり、infusion reaction への対策や感染症罹患の有無の検索などのため、GC よりも負担や費用は上昇する。医療費を助成する制度を利用できればある程度は医療費を抑制できるかもしれない。効果の面を考慮すると GC+RTX のコストとバランスが著しく悪いとは言えない。

⑤推奨のグレーディング

GC+RTX は腎炎の改善について有用であった。対して、感染症の罹患しやすさの害が存在した。GC 単独で治療抵抗性で GC 単独以外での治療が必要な場合など、選択肢となる。また、日常生活に支障を来し、患者の希望があれば、RTX 併用の治療介入することは正当性がある。以上から、推奨の強さは「弱い」、エビデンスの確実性は「低」とした。

関連する他の診療ガイドライン等の記載

日本循環器学会と厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班を主体とした合同研究班による血管炎症候群の診療ガイドライン 2017 改訂版⁶⁷⁾では、CryoVas に対して RTX は推奨 IIa、エビデンスレベル B であった。

2018 年の慢性腎臓病における HCV のための国際腎臓病予後改善委員会 (Kidney Disease : Improving Global Outcome ; KDIGO) 診療ガイドライン⁶⁸⁾では、HCV 関連糸球体疾患には HCV の治療を推奨した。安定した腎機能かつ/または非ネフローゼ性蛋白尿を示す場合特に DAA 製剤での治療を、クリオグロブリン血症の増悪やネフローゼ症候群、急速進行する腎不全では、DAA 製剤に加え免疫抑制薬での治療を推奨している。抗ウイルス治療に反応しない組織学的に活動性のある HCV 関連糸球体疾患、特にクリオグロブリン血症性腎障害には RTX を first-line とする免疫抑制療法を推奨した。

今後の研究の可能性

本 CQ での推奨は非感染性 CryoVas に対してのみとなった。これまでの海外の報告では、HCV 関連 CryoVas 症例について、RTX 投与の非 RTX 治療に対する有用性は示されており、RTX の投与が推奨されている。本邦でも、HCV 関連、非関連にかかわらず CryoVas 症例に対する RTX の有効性を評価するエビデンスの高い研究が行われることを期待する。

CryoVasに対するGC+CYの有用性とGC+RTXの有用性を比較する臨床試験が待たれる。

重症の皮膚症状、腎炎の定義に関しては、以下の提案があった。

・皮膚症状の重症は、

広範囲に及ぶ皮膚症状、血疱や皮膚潰瘍を形成する皮膚症状、繰り返し発症する皮膚症状、関節痛・筋肉痛・末梢神経症状を伴う皮膚症状

・腎炎の重症は、

ネフローゼ症候群、持続する高度蛋白尿、急速進行性糸球体腎炎など

採用論文リスト

・Terrier B, Krastinova E, Marie I, Launary D, Lacraz A, et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in Cryovas survey. *Blood* 2012; 119: 5996-6004.

文 献

- 61) 古川福実, 池田高治, 石黒直子, 他: 血管炎・血管障害診療ガイドライン 2016 年改訂版, 日皮会誌, 2017; 127: 299-415.
- 62) Terrier B, Krastinova E, Marie I, et al: Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis; data from 242 cases included in Cryovas survey, *Blood*, 2012; 119: 5996-6004.
- 63) Montero N, Favà A, Rodriguez E, et al: Treatment for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia,

Cochrane Database Syst Rev, 2018; 5: CD011403.

- 64) Dammacco F, Tucci FA, Lauletta G, et al: Pegylated interferon- α , ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study, *Blood*, 2010; 116: 343-353.
- 65) De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al: A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis, *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 843-853.
- 66) Sneller MC, Hu Z, Langford CA: A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis, *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 835-842.
- 67) 厚生労働省合同研究班 血管炎症候群の診療ガイドライン (2017 年改訂版). 2018; p83-86.
- 68) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2018 clinical practice guideline for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease, *Kidney Int*, Suppl 2018; 8: 91-165.

推奨作成関連資料 (CryoVas)*

CQ2-3 文献選択フローチャート

CQ2-3 アブストラクトテーブル

CQ2-3 リスクバイアステーブル (観察研究 ROBANS)

CQ2-3 エビデンスプロファイル

CQ2-3 Evidence to Decision

*日本皮膚科学会 HP の「ガイドライン・指針」ページ参照)

CQ2-4 の推奨と解説

CQ2-4: クリオグロブリン血症性血管炎の患者にグルココルチコイドに加えて血漿交換を行うべきか?

推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
重症の皮膚症状、腎炎を伴うクリオグロブリン血症性血管炎の患者に、グルココルチコイドに加えて血漿交換を行うことを提案する。	弱い	非常に低*

*RCT・治療比較研究がないため、エビデンスの確実性は「非常に低」とした。

背景

血漿交換 (PE) は、生命が脅かされる内臓臓器障害や難治性皮膚潰瘍を伴う CryoVas 症例や、過粘調度症候群による症状を呈するクリオグロブリン血症症例で、免疫抑制療法と併用し行われることがある。CryoVas の皮膚症状や腎炎や神経障害で有用性が異なるか、基礎疾患に HCV 感染症があればその肝炎が増悪

するか、PE による感染症の増悪発症があるか、などについて分析することは、重要な問題である。

解説 (エビデンスの要約)

Pub Med, Cochrane library, 医学中央雑誌から文献検索して得られた文献は76文献であり、ハンドサーチで得られた2文献を加えた。一次スクリーニングで採用された文献は12文献で、二次スクリーニングの結

果, CryoVas に対する GC+PE の有用性を検討した, 定められた PICO を満たす文献は採用されなかった. 二次スクリーニングでの除外理由としては, 研究対象がクリオグロブリン血症症例とされ血管炎を伴うか明確に示されていない, 研究対象に GC+PE 群が含まれているがその詳細を示していない, システマティックレビューであっても採用文献が GC+PE 群の詳細を示していない, などであった.

Schwartz ら⁶⁹⁾の報告した American Society for Apheresis の 2016 年血漿交換療法診療ガイドラインでは, PE または免疫吸着療法を単独または他治療法と併用した second-line therapy とし, クリオグロブリン血症への PE に質の高いエビデンスを伴う弱い推奨, 免疫吸着療法に中程度のエビデンスを伴う弱い推奨を与えている. この文献で示されている PE を取り上げたランダム化比較試験に関する論文は, De Vita ら⁷⁰⁾の重症 Cryo Vas 59 例の研究で, RTX 群 (1,000 mg² 週に 1 回 2 回投与, 少量 GC と併用可) と非 RTX 群 (GC 単独 (初期量最大プレドニゾン 1 mg/kg, ステロイドパルスと併用可), アザチオプリンまたは CY (GC 併用可), または PE (GC 併用可) のいずれか) の比較を行った. しかし GC+PE 群, GC 群の有効率を示していない. 免疫吸着療法を取り上げたランダム化比較試験に関する論文は, Stefanutti ら⁷¹⁾の HCV 関連クリオグロブリン血症 17 例の研究で, 免疫抑制療法 (IFN, peg-IFN, CY, メチルプレドニゾン, プレドニゾン, シクロスポリン, リバビリン, メルファラン) を 12 週投与した後免疫吸着療法を 12 週併用した群と, 免疫抑制療法を継続した群の比較を行った. 皮膚症状 (紫斑・皮膚潰瘍・皮膚壊死), 末梢神経症状, 腎炎, 脈管系障害, 骨関節障害, クリオクリットから算出される clinical score により, 免疫抑制療法+免疫吸着療法で治療された群の免疫抑制療法を継続したのみの群に対する有意な有効性を示したが, GC+免疫吸着療法群, GC 群の有効率を示していない. また Montero ら⁷²⁾の HCV 関連混合性クリオグロブリン血症の治療に関するシステマティックレビューでは, PE について採用された文献は Stefanutti ら⁷¹⁾の文献のみであり, PE+免疫抑制療法群と免疫抑制療法群を比較し, 治療 6 カ月後の皮膚血管炎 RR 0.44 (95% CI : 0.05, 4.02), 末梢神経症状 RR 2.7 (95% CI : 0.13, 58.24), 末梢関節痛 RR 2.7 (95% CI : 0.13, 58.24) と両群間に差はなかった.

Marson ら⁷³⁾は, PE 単独または他治療と併用して

行った CryoVas159 例の多施設コホート研究で, PE 開始前の CryoVas に関連した全ての症状で寛解が得られたのは 19 例, 有意な改善が得られたのは 64 例と報告したが, GC+PE 群の詳細が不詳であり, GC 群を設定していない.

パネルチーム会議および全体会議

①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか?

RCT および治療比較の可能な観察研究が存在せず, 観察研究, ケースシリーズの論文のみであった. エビデンスの確実性は「非常に低」とした.

②利益と害のバランスはどうか?

アウトカムである皮膚症状, 腎炎について, GC+PE 群と GC 群において効果の方向性はさまざまであり, 有意差も認めなかった. このため, GC+PE と GC では利益と害のバランスはさまざまである, と考えた.

③患者の価値観や意向はどうか?

患者によって, PE の副作用の懸念から価値観や意向にばらつきがある可能性はある. しかし, 重症症例では, 有効性, 安全性に関するアウトカムおよびその重要性については, 患者, 医療従事者ともに不確実性やばらつきは少ないと思われる. 日常生活に支障を来し, 患者の希望があれば, PE 治療介入することは正当性があると考ええる.

④正味の利益とコストや資源のバランスはどうか?

効果のバランスはさまざまであるが, PE 導入は GC 単独よりも負担や費用は上昇する. 医療費を助成する制度を利用できればある程度は医療費を抑制できるかもしれない.

⑤推奨のグレーディング

GC+PE 群と GC 群の比較において, 効果のバランスはさまざまである. 内臓臓器障害や難治性皮膚潰瘍など, 日常生活に支障を来し, 患者の希望があれば, 治療介入することは正当性があると考ええる. しかし, 比較群のない観察研究, ケースシリーズのみであり, 推奨の強さは「弱い」, エビデンスの確実性は「非常に低」であった.

関連する他の診療ガイドライン等の記載

日本循環器学会と厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班を主体とした合同研究班による血管炎症候群の診療ガイドライン2017改訂版⁷⁵⁾では, CryoVasに対してPEは推奨IIb, エビデンスレベルCであった。

今後の研究の可能性

PEは速やかにクリオグロブリンを除去できるため, 生命の危機にある重篤な症例には特に有用と考えられているが, PE自体はクリオグロブリン産生を妨げることはなため, クリオグロブリンを産生するB細胞への他治療を併用する必要がある。PEについてのreview⁷⁴⁾やガイドライン⁷⁵⁾がいくつか存在し, 上記以外のエビデンスは症例集積研究など観察研究にとどまるものの, PEは生命が脅かされる内臓臓器障害や難治性皮膚潰瘍を伴うCryoVas症例に対して推奨している。GC+PEのGCに対する有用性を示すエビデンスは認められなかったが, そのような背景から, 今回の結果はGC+PE治療の有用性を否定するものではない。

重症の皮膚症状, 腎炎の定義に関しては, 以下の提案があった。

・皮膚症状の重症は,

広範囲に及ぶ皮膚症状, 血疱や皮膚潰瘍を形成する皮膚症状, 繰り返し発症する皮膚症状, 関節痛・筋肉痛・末梢神経症状を伴う皮膚症状

・腎炎の重症は,

ネフローゼ症候群, 持続する高度蛋白尿, 急速進行

性糸球体腎炎など

文献

- 69) Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al: Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue, *J Clin Apher*, 2016; 31: 149–162.
- 70) De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al: A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis, *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 843–853.
- 71) Stefanutti C, Vivencio A, Di Giacomo S, et al: Immunoabsorption apheresis and immunosuppressive drug therapy in the treatment of complicated HCV-related cryoglobulinemia, *J Clin Apher*, 2009; 24: 241–246.
- 72) Montero N, Favà A, Rodriguez E, et al: Treatment for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia, *Cochrane Database Syst Rev*, 2018; 5: CD011403.
- 73) Marson P, Monti G, Montani F, et al: Apheresis treatment of cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre cohort study of 159 patients, *Transfus Apher Sci*, 2018; 57: 639–645.
- 74) Galli M, Monti G, Marson P, et al: Recommendations for managing the manifestations of severe and life-threatening mixed cryoglobulinemia syndrome, *Autoimmun Rev*, 2019; 18: 778–785.
- 75) 厚生労働省合同研究班 血管炎症候群の診療ガイドライン (2017年改訂版). 2018; p83–86.

推奨作成関連資料 (CryoVas)*

CQ2-4 文献選択フローチャート

CQ2-4 Evidence to Decision

*日本皮膚科学会 HP の「ガイドライン・指針」ページ参照

CQ2-5 の推奨と解説

CQ2-5 : HCV 関連クリオグロブリン血症性血管炎の患者に抗ウイルス療法を行うべきか？

推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
重症の皮膚症状, 腎炎を伴う HCV 関連クリオグロブリン血症性血管炎の患者に, 抗ウイルス療法を行うことを提案する。	弱い	低

背景

抗ウイルス療法とは, 薬によりウイルスの増殖を抑えることを目的とした治療法で, エンテカビル治療・ラミブジン治療・アデホビルピボキシル治療・テノホ

ビル治療といった経口抗ウイルス薬と, 注射により体外から IFN を補う抗ウイルス療法薬がある。また, プロパゲルマニウム製剤やプレドニゾロン製剤を用いた免疫療法 (ステロイドリバウンド療法) もある。

抗ウイルス薬・抗ウイルス療法薬は, HCV 関連

CryoVasにおいてクリオグロブリン産生の原点であるHCVの排除を目的としてまず考慮されるべき基礎的な治療法である。C型肝炎への治療にはIFN、IFNとリバビリンの併用、peg-IFN、peg-IFNとリバビリンの併用、が登場したのち、2011年直接作用型抗ウイルス薬（direct acting antivirals：DAA）が使用できるようになった。その後多数の新規DAAが開発され、2014年にはIFNフリーでDAAによる治療が可能となり、2020年日本肝臓学会C型肝炎治療ガイドライン第8版では、genotypeや過去の治療内容などによって異なるDAAの組み合わせが推奨されている。抗ウイルス薬の種類による有用性の違いだけでなく、CryoVasの皮膚症状、腎症状で有用性が異なるか、抗ウイルス薬による感染症の増悪発症があるかなどについて分析することは、重要な問題である。

解説（エビデンスの要約）

Pub Med, Cochrane library, 医学中央雑誌から文献検索して得られた文献は132文献であり、ハンドサーチで得られた7文献を加えた。一次スクリーニングで採用された文献は58文献で、二次スクリーニングの結果、CryoVasに対する抗ウイルス薬の有用性を検討した、定められたPICOを満たす文献は、Monteroら⁷⁶⁾のシステマティックレビューとその中で採用されたランダム化比較試験に関する文献^{77)~82)}の計7文献で、全てIFN α による治療での研究であった。

Monteroら⁷⁶⁾の報告以降に採用できるランダム化比較試験の報告はないため、本CQではその報告を利用することとした。Monteroら⁷⁶⁾はIFN群と抗ウイルス療法以外の治療群を比較した、HCV関連混合性クリオグロブリン血症のシステマティックレビューを報告した。その中で設定されていたアウトカムのうち、本CQで設定されたアウトカムに適合するものは、①治療後12カ月時の皮膚血管炎病変（紫斑、皮膚潰瘍、その他）、②治療後18カ月時の血清クレアチニン値・1日尿蛋白量、③治療後6カ月時・18カ月後の血清ALT値、であった。①について、Dammaccoら⁷⁷⁾、Misianiら⁷⁸⁾、Ferriら^{79)~81)}の文献が採用されており、治療後12カ月時の皮膚血管炎病変を減少させたと報告した(RR 0.6, 95% CI 0.36, 1.0)。②について、Misianiら⁷⁸⁾、Mazzaroら⁸²⁾の文献が採用されており、治療後18カ月時の血清クレアチニン値には差異はないか殆どなかったが（平均差(MD) -30.32 μ mol/L, 95%信頼区間(CI) -80.59, 19.95), 1日尿蛋白量はわずかに減少さ

せた(MD -1.98 g/24 h, 95% CI -2.89, -1.07)。③について、治療後6カ月時についてFerriら^{79)~81)}、Mazzaroら⁸²⁾の文献が、また治療後18カ月時についてMisianiら⁷⁸⁾、Mazzaroら⁸²⁾の文献が採用されており、治療後6カ月時の血清ALT値には差異はないか殆どなかったが(MD -5.89 U/L, 95% CI -55.77, 43.99), 治療後18カ月時のALTは減少させた(MD -28.28 U/L, 95% CI -48.03, -8.54)。なお、Monteroら⁷⁶⁾の報告中のメタアナリシスやRisk of bias summaryなどでは、Ferriらの3文献^{79)~81)}は1研究としてまとめて評価されている。

Monteroら⁷⁶⁾の報告では、採用された文献中の下記に示した不足した情報を補完したうえでレビューしたものと考えられたため、Monteroら⁷⁶⁾の報告で採用され、本システマティックレビューでも採用した6本のランダム化比較試験について、独自にメタアナリシスを行った。①について、Ferriら^{79)~81)}の報告には例数の記載がなく、Misianiら⁷⁸⁾の報告には対照群の記載がなかった。Dammaccoら⁷⁷⁾の報告のみを採用すると、治療後12カ月時の皮膚血管炎病変の減少には差異がなかった(リスク比(RR) 0.35, 95% CI 0.04, 2.78)。②について、Misianiら⁷⁸⁾の報告ではIFN α 2a群からレスポonderのみを取り出して記載しており比較できず、1日尿蛋白量の記載がなかった。Mazzaroら⁸²⁾の報告のみを採用すると、治療後18カ月時の血清クレアチニン値(MD 0.20 mg/dL, 95% CI -1.37, 1.77), 1日尿蛋白量(MD -2.20 g/24 h, 95% CI -5.46, 1.06)で差異がなかった。③について、Ferriら^{79)~81)}の報告には治療後6カ月時の血清ALT値が明確に記載されておらず、Misianiら⁷⁸⁾の報告ではIFN α 2a群からレスポonderのみを取り出して記載しており比較できず、治療後18カ月時のALT値の記載はなかった。Mazzaroら⁸²⁾の報告のみを採用すると、治療後6カ月時(-33.00 U/L, 95% CI -64.05, -1.95), 18カ月時(-25.00 U/L, 95% CI -54.34, 4.34)とも差異がなかった。

C型肝炎へのDAAによる治療に関する抽出された文献は、最近の治療の進歩のために、現在の推奨とは異なる組み合わせを使用されているものが多く、また研究デザインが観察研究に留まり定められたPICOを満たすものがなく、採用された文献はなかった。

Saadounら⁸³⁾は、VASCUVALDIC 1 studyとして、HCV関連CryoVas症例24例のコホート研究で、ソフスビルとRBVの24週間の併用投与を行った。臨床

の再燃なく全臨床症状の改善と定義された complete clinical response は治療終了後 24 週時 87.5%, ウイルス学的持続陰性化 (sustained virologic response) は治療終了後 12 週時 74% であった。

Saadoun ら⁸⁴⁾は, VASCUVALDIC 2 study として, HCV 関連 CryoVas 症例 41 例のコホート研究で, ソフスブビルとダクラタスビルの 12 週間または 24 週間の併用投与を行った (5% 未満の症例で GC+RTX の使用を必要とした)。臨床的再燃なく全臨床症状の改善と定義された complete clinical response は治療終了後中央値 12 週時 90.2%, sustained virologic response は治療終了後中央値 12 週時 100% であった。治療終了後 12 週時, 紫斑・皮膚潰瘍は 100% で消失, 末梢神経症状は 9.5% で消失し 80.1% で改善した。

Cacoub ら⁸⁵⁾は, VASCUVALDIC 3 study として, HCV 関連 CryoVas 症例 148 例のコホート研究で, ソフスブビルと RBV, ダクラタスビル, またはレジパスビルの 12 週間または 24 週間の併用投与を行った (研究者の裁量により GC・免疫抑制薬・PE など非抗ウイルス治療を併用)。臨床的再燃なく全臨床症状の改善と定義された complete clinical response は治療終了後 12 週時 72.6%, sustained virologic response は治療終了後 12 週時 97.2% であった。中央値 15.3 カ月の follow-up 期間終了時, 97.2% の紫斑, 91.5% の腎障害, 77.1% の神経障害が消失した。有効性が 4 群のうち最も低かったソフスブビル+リバビリン群 (治療終了後 12 週時完全寛解 62%, follow-up 期間終了時 70%) に対し, ソフスブビル+レジパスビル群 (治療終了後 12 週時完全寛解 87%, follow-up 期間終了時 87%) は有意に有効性が高かった (OR 4.09, 95% CI 1.19, 19.00)。

HCV 関連 CryoVas に対する DAA の有用性を検討した文献は, 最近の治療の進歩のために, 現在の推奨とは異なる組み合わせを使用されているものが多く, また研究デザインが観察研究に留まり定められた PICO を満たすものがなく, 採用された文献はなかった。

パネルチーム会議および全体会議

①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか?

HCV 関連 Cryo Vas に対する IFN α について, 設定されたアウトカムで, 採用された文献に記載のある皮膚症状, 腎炎について, バイアスのリスクや不精確さ

でグレードダウンされ, エビデンスの確実性としては「低」となった。肝炎の悪化について, 肝炎の改善が示されており非直接性でグレードダウンされ, バイアスのリスクや不精確さでもグレードダウンされたため, エビデンスの確実性としては「非常に低」となり, アウトカム全体のエビデンスの確実性は「非常に低」となった。また, 感染症についてはリサーチエビデンスが得られなかった。

②利益と害のバランスはどうか?

抗ウイルス療法薬 IFN α 投与で, 皮膚症状である皮膚血管炎病変の発症を減少させた。また, 腎炎である一日尿蛋白量を減少させた。一方, 望ましくない効果として検討された肝炎の悪化はむしろ IFN α により改善した。従って, IFN α では利益と害のバランスはさまざまだが, 治療としての選択肢になり得る, と考えた。

③患者の価値観や意向はどうか?

HCV 関連 CryoVas に対する抗ウイルス療法について, 価値観や意向・希望についてのリサーチエビデンスは得られなかった。アウトカムをどの程度重要視するかはばらつきが少ないと思われるが, IFN α 投与は経口投与ではないことと副作用の大きさから, 患者の価値観や意向・希望によりばらつきがでる可能性がある。

④正味の利益とコストや資源のバランスはどうか?

CryoVas 自体は, 医療費助成を受けられない。一方, C 型肝炎の治療は公的な医療費助成が得られる。C 型肝炎への保険適用として抗ウイルス薬を使用すると, 皮膚症状, 腎炎について効果がさまざまであるので, 利益と害のバランスはさまざまとした。抗ウイルス療法薬のうち, IFN α に関して, 現在本邦で HCV に対して IFN α が単独で積極的に使用されることはほとんどない。また今回採用された文献で検討された IFN α は天然型 IFN・IFN α 2a・IFN α 2b であるが, 現在本邦で使用できるのは天然型 IFN・peg-IFN α 2a である。C 型肝炎への DAA による治療に関する抽出された文献は, 最近の治療の進歩のために, 現在の推奨とは異なる組み合わせを使用されているものが多く, また研究デザインが観察研究に留まり定められた PICO を満たすものがなく, 採用された文献はなかった。しかし, 2020 年日本肝臓学会 C 型肝炎治療ガイド

ライン第8版では、genotypeや過去の治療内容などによって異なるDAAの組み合わせが推奨されている。総合して、抗ウイルス療法の実行可能性についてはさまざまと評価した。

⑤推奨のグレーディング

今回のシステマティックレビューは、IFN α の抗ウイルス療法以外の治療法に対する有用性が示された。しかし、採用された文献で検討されたIFN α は、天然型IFN・IFN α 2a・IFN α 2bであり、現在本邦で使用できる天然型IFN・peg-IFN α 2aとは異なる。従って、推奨の強さは「弱い」、エビデンスの確実性は「非常に低」とした。

関連する他の診療ガイドライン等の記載

日本循環器学会と厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班を主体とした合同研究班による血管炎症候群の診療ガイドライン2017改訂版⁸⁶⁾では、CryoVasに対して抗ウイルス薬の投与は推奨、エビデンスレベルともに記載なしであった。

日本肝臓学会C型肝炎治療ガイドライン2020年第8版⁸⁷⁾では、HCV治療はクリオグロブリンの存在に関連なく、genotypeや前治療の結果などによって治療法が選択され、IFN α が単独で積極的に使用されることはほとんどない。

今後の研究の可能性

DAAによる治療を行ったこれまでのCryoVas症例の報告は観察研究にとどまっており、またDAAにも新規薬剤が登場しC型肝炎の診療ガイドラインの改訂が続いてきたことから、C型肝炎の診療ガイドラインで推奨された最新の治療法によるランダム化比較試験の施行が望まれる。

重症の皮膚症状、腎炎の定義に関しては、以下の提案があった。

・皮膚症状の重症は、

広範囲に及ぶ皮膚症状、血疱や皮膚潰瘍を形成する皮膚症状、繰り返し発症する皮膚症状、関節痛・筋肉痛・末梢神経症状を伴う皮膚症状

・腎炎の重症は、

ネフローゼ症候群、持続する高度蛋白尿、急速進行性糸球体腎炎など

採用論文リスト

- ・ Montero N, Favà A, Rodriguez E, Barrios C, Cruzado JM, et al. Treatment for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: CD011403.
- ・ Dammacco F, Sansonno D, Han JH, Shyamala V, Cornacchulo V, et al. Natural interferon- α versus its combination with 6-methyl-prednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinemia: a long-term, randomized, controlled study. *Blood* 1994; 84: 3336-3343.
- ・ Misiani R, Bellavita P, Fenli D, Vicari O, Marchesi D, et al. interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994; 330: 751-756.
- ・ Ferri C, Marzo E, Longombardo G, Lombardini F, Greco F, et al. Alpha interferon in the treatment of mixed cryoglobulinaemia patients. *Eur J Cancer* 1991; 27: S81-S82.
- ・ Ferri C, Marzo E, Longombardo G, La Civita L, Lombardini F, et al. Interferon alfa-2b in mixed cryoglobulinemia: a controlled crossover trial. *Gut* 1993; 34: S144-S145.
- ・ Ferri C, Marzo E, Longombardo G, Lombardini F, La Civita L, et al. Interferon-alpha in mixed cryoglobulinemia patients: a randomized, crossover-controlled trial. *Blood* 1993; 81: 1132-1136.
- ・ Mazzaro C, Panarello G, Carniello S, Faeli A, Mazzi G, et al. Interferon versus steroids in patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 708-715.

文献

- 76) Montero N, Favà A, Rodriguez E, et al: Treatment for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia, *Cochrane Database Syst Rev*, 2018; 5: CD011403.
- 77) Dammacco F, Sansonno D, Han JH, et al: Natural interferon- α versus its combination with 6-methyl-prednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinemia: a long-term, randomized, controlled study. *Blood*, 1994; 84: 3336-3343.
- 78) Misiani R, Bellavita P, Fenli D, et al: interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus, *N Engl J Med*, 1994; 330: 751-756.
- 79) Ferri C, Marzo E, Longombardo G, et al: Alpha interferon in the treatment of mixed cryoglobulinaemia patients, *Eur J Cancer*, 1991; 27: S81-S82.
- 80) Ferri C, Marzo E, Longombardo G, et al: Interferon alfa-2b in mixed cryoglobulinemia: a controlled crossover trial, *Gut*, 1993; 34: S144-145.
- 81) Ferri C, Marzo E, Longombardo G, et al: Interferon-alpha in mixed cryoglobulinemia patients: a randomized, crossover-controlled trial, *Blood*, 1993; 81: 1132-1136.
- 82) Mazzaro C, Panarello G, Carniello S, et al: Interferon versus steroids in patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemic glomerulonephritis, *Dig Liver Dis*, 2000; 32: 708-715.
- 83) Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, et al: Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study, *Ann Rheum Dis*, 2016; 75: 1777-1782.

- 84) Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, et al: Efficacy and safety of sofosbuvir plus daclatasvir for treatment of HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis, *Gastroenterology*, 2017; 153: 49–52.
- 85) Cacoub P, Si Ahmed SN, Ferfar Y, et al: Long-term efficacy of interferon-free antiviral treatment regimens in patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019; 17: 518–526.
- 86) 厚生労働省合同研究班 血管炎症候群の診療ガイドライン (2017年改訂版). 2018; p83–86.
- 87) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会 C型肝炎治療ガイドライン 2020; p1–137.

推奨作成関連資料 (CryoVas)*

CQ2-5 文献選択フローチャート

CQ2-5 アブストラクトテーブル (6本のRCT)

CQ2-5 リスクバイアステーブル (6本のRCT)

CQ2-5 エビデンスプロファイル (6本のRCT) (日本語)

CQ2-5 エビデンスプロファイル (Monteroら) (日本語)

CQ2-5 Evidence to Decision

CQ2-5 リスクオブバイアスサマリ・グラフ 2表 (Ferri Cの3論文が1エビデンスとしてまとめられているのが2枚目)

*日本皮膚科学会 HP の「ガイドライン・指針」ページ参照)

結節性多発動脈炎・皮膚動脈炎 (皮膚型結節性多発動脈炎)・小児の結節性多発動脈炎

結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa, PAN)

定義と機序

結節性多発動脈炎は、1866年に Kussmaul & Maier が、剖検例において諸臓器の動脈周囲に結節状の肥厚を認める壊死性血管炎の症例を結節性動脈周囲炎として報告したのが最初である。その後、動脈そのものに炎症があることから結節性多発動脈炎と呼ばれるようになった。血管炎の国際分類である Chapel Hill 分類 2012 (CHCC 2012) では、「中・小動脈の壊死性血管炎で、糸球体腎炎あるいは細小動脈・毛細血管・細小静脈の血管炎を伴わず、抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) と関連のない疾患」と定義された⁸⁸⁾。B型肝炎ウイルス・C型

肝炎ウイルスなどの感染症の誘因が指摘されるが、本邦例は少ないといわれる。

臨床症状と病理所見

発熱、体重減少、筋痛、関節痛などの全身症状で発症し、心臓、腎臓、中枢・末梢神経、呼吸器、消化器、皮膚などのさまざまな病変を生じる。皮膚症状は、浸潤を触れる紅斑や結節 (皮下結節)、リベド症状が多く、ときに皮膚潰瘍を認める。他には、壊疽、紫斑、丘疹、白色萎縮、浮腫などがあげられる。白血球増多、貧血、赤沈亢進、CRP 陽性などの炎症反応がみられる。ANCA は陰性である。

皮膚症状の病理所見は、真皮下層から皮下脂肪織の、動脈 (細動脈から小動脈) に壊死性血管炎 (血管壁のフィブリノイド変性、核塵を含めた好中球浸潤、赤血球漏出) を呈する。動脈の内・外弾性板断裂が認められる。通常、静脈系には炎症を起こさない。

皮膚生検標本内に壊死性血管炎像が認められれば、診断へ大きな一歩となるが、認められなければ、診断から遠のく。皮膚生検の精度をあげることで、壊死性血管炎像を発見できる可能性が高まる。結節性多発動脈炎での浸潤を触れる紅斑や結節 (皮下結節) は、触って軽くしこりを触れる状態で、皮下の血管炎そのものを触れている。最も典型的な壊死性血管炎像が病理学的に証明できるのは皮膚症状であり、皮膚生検の有力な候補となる。皮膚潰瘍や潰瘍周辺は、激しい炎症のために典型的な血管炎像がみられないので皮膚生検に不向きである。

通常、皮膚生検標本はパラフィン固定され、面出し後の最初の切片が染色されて、病理標本が完成する。Kawakami ら⁸⁹⁾は、最初の切片に加えて、deeper section の 50 枚目、100 枚目、150 枚目 (3 μm で薄切したとして、150 μm, 300 μm, 450 μm の深さ) の切片を追加することにより、診断感度が向上したと報告した。さらに deeper section (深切り) 手技に、皮膚生検の部位を 1 カ所より 2 カ所にすることで、壊死性血管炎の検出率がより高まるとした。最初の切片で壊死性血管炎が認められない場合には、deeper section の作製を考慮する。そして皮膚生検は 2 カ所施行することが望ましい。

予後

Guillemin ら⁹⁰⁾は、予後決定因子として、1日1g以上の尿蛋白、尿毒症、心筋症、腸管病変、中枢神経系

病変の5つを抽出し、これらが全くない場合の5年死亡率は12%、2つ以上有る場合の5年死亡率は46%と報告した。

文献

- 88) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA. et al: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 1-11.
- 89) Kawakami T, Kimura S, Takeuchi S, et al: Significance of two skin biopsy performances with consecutive deeper sections in the differential diagnosis between cutaneous polyarteritis nodosa and livedo vasculopathy, *Acta Derm Venereol*, 2014; 94: 84-5.
- 90) Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al: Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients, *Medicine (Baltimore)*, 1996; 75: 17-28.

重要臨床課題の選択

結節性多発動脈炎の治療(寛解導入治療/寛解維持治療)を取り上げた。結節性多発動脈炎は原因不明の中型動脈の全身性血管炎であり、主要な症状として神経所見、皮膚病変(壊疽など)、さまざまな臓器病変がある。当初はサブCQとして、治療法ごと、すなわち、グルココルチコイド(GC)、シクロホスファミド(CY)、CY以外の免疫抑制薬、血漿交換、免疫グロブリン、生物学的製剤の有用性を問う設問を想定していたが、エビデンスは少なく、システマティックレビューでの論文採用基準が満たされた内容を取り上げることとした。B型肝炎による二次性結節性多発動脈炎、近年同定された結節性多発動脈炎類似の症状を呈するアデノシンデアミナーゼ2(ADA2)欠損については、治療法が異なることより対象から除外することとなった(B型肝炎に伴う場合は血漿交換、ADA2欠損ではTNF阻害薬の有効性が報告されている)。

結節性多発動脈炎は、症例によって重症度や表現型が異なり、皮膚に限局する場合も少なくない。皮膚動脈炎(皮膚型結節性多発動脈炎)については、全身型と異なり、個々の症例によって治療法が一律ではないため、独立したCQを設けることとした。

アウトカムの抽出

「結節性多発動脈炎に対して有用な治療はあるか?」のアウトカムとして、死亡、寛解、主要症状の改善、重篤・重症合併症、重篤・重症感染症、再燃をあげた。「皮膚動脈炎(皮膚型結節性多発動脈炎)に対して有用な治療はあるか?」のアウトカムとして、死亡、寛解、

主要症状の改善、重篤・重症合併症、重篤・重症感染症、再燃をあげた。

クリニカルクエスチョン (Clinical question ; CQ)

重要臨床課題である治療に対してCQが作成された。アウトカムについては重要性が検討され、選択されたアウトカムを含めたPICOが設定された。以下のCQを作成した。

CQ3-1: 重症の結節性多発動脈炎に対する寛解導入治療では、グルココルチコイド+シクロホスファミドの併用はグルココルチコイド単独よりも有用か?

CQ3-2: 重症でない結節性多発動脈炎の寛解導入治療では、免疫抑制薬の併用は必要か?

CQ3-3: 重症でない結節性多発動脈炎に対してグルココルチコイドが奏効しない場合、どの免疫抑制薬の併用が有用か?

CQ4: 皮膚動脈炎(皮膚型結節性多発動脈炎)に対して有用な治療法はあるか?

システマティックレビュー

文献検索

日本皮膚科学会皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン策定委員会内に設置されたワーキンググループチームを含めた厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)難治性血管炎に関する調査研究の結節性多発動脈炎ワーキンググループは、重要臨床課題から作成されたCQに基づいて、キーワードを決定し、文献検索を行った。文献検索に際してはEBM専門家および図書館協会の協力を得た。検索を行うデータベースはPub Med, CENTRAL, 医学中央雑誌刊行会が提供する医学中央雑誌を利用した。表に示した文献検索式を使用した。検索期間は20年と設定した。検索期間20年では基準を満たす論文がない場合、それ以前の期間も対象とした。また、寛解維持治療については基準を満たす論文がないことから、CQとして採用はできなかった。

システマティックレビューは2名1組で行う予定であったが人員の制約からスクリーニングの過程は1名で行い、採択された文献については2名で内容を確認した。意見が一致しない場合、第三者から意見を得た。

論文採用基準に関して、タイトル・アブストラクトから、PICOに該当する内容に関してスクリーニングを行い、除外されなかった文献については本文を確認した。ランダム化比較試験（Randomized controlled trial；RCT）に関する論文を優先して採用し、観察研究は比較する両群のベースラインデータが記載されている場合に採用した。しかし、これらの基準に該当する文献がない場合には、症例集積報告を採用した。1例報告は原則的に採用しないが、例外的に検討可とした。

推奨作成関連資料（PAN, CA）*

CQ3-1 文献検索式と文献選択

CQ3-2 文献検索式と文献選択

CQ3-3 文献検索式と文献選択

CQ4 文献検索式と文献選択

注）資料作成：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班 PAN ワーキンググループ

本資料を無断で、複製、転用等する事を禁じます。なお、資料の内容を雑誌、書籍、CD-ROM 等へ転載、掲載する場合は、事前に 株式会社 診断と治療社 へご連絡下さい。

©厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班, 2020. Printed in Japan

*日本皮膚科学会 HP の「ガイドライン・指針」ページ参照

エビデンスの確実性の評価

システマティックレビューと診療ガイドライン作成の国際標準様式である GRADE（Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation）Working Group の手法に原則的に倣った⁹¹⁾⁹²⁾。本治療の手引きのためのメタアナリシスに用いた論文に対して2名の評価者が各 CQ の各アウトカムに関するエビデンスの確実性を評価した。RCT の評価においてはグレードを下げる五要因、すなわち「バイアスのリスク（risk of bias）」「非一貫性（inconsistency）」「非直接性（indirectness）」「不精確さ（imprecision）」「出版バイアス（publication bias）」を、観察研究についてはこれらに加えてグレードを上げる三要因についても評価した。エビデンスの確実性はアウトカムごとに high（高）、moderate（中）、low（低）、very low（非常に低）の4段階にグレーディングした。各アウトカムにおけるイベント数、効果推定値、エビデンスの確実性評価を、エビデンスプロファイルにまとめて推奨作成に利用した。

なお、RCT、観察研究ともに採用可能な文献がな

く、GRADE の適用が困難な CQ があった CQ4 では、各 CQ に関する現時点で利用可能な最適な論文が症例集積研究であったため、従来のエビデンスレベルでの記載^{注1}とした。しかし、複数の手法を用いた表記方法が混在すると利用者には理解がむずかしくなることから、症例集積研究等から作成した推奨のエビデンスの確実性は「非常に低」とし、評価手法が異なる旨を付記することとした。

注1：研究デザインをもとに I（RCT のメタ解析）～VI（専門家個人の意見）に分けられる。症例集積研究はエビデンスレベル V となる。

推奨の作成

各疾患のワーキンググループは、エビデンスプロファイルをもとに Evidence to Decision（EtD）テーブルを作成した。EtD テーブルには、エビデンスの確実性、利益と害の大きさとバランス、患者の価値観と意向、資源（コストやリソースなど）の事項が記載されており、ワーキンググループは重大なアウトカムに関してそれらを包括的に考えて推奨の方向性と強さを決定した。また、各 CQ で検討された重大なアウトカムのエビデンスの確実性を踏まえて、アウトカム全般に関するエビデンスの確実性を決定した。作成された推奨内容について、4つのワーキンググループの構成員による投票が行われた。1回目の投票で推奨の方向性に関しては合意が得られたが、推奨文の文言、欄外の解説事項について、意見があった。それらの意見をもとに各ワーキンググループは推奨文を修正し、2回目の投票を経てすべての構成員から承認を得た。その後、全国膠原病友の会に協力をいただき医療消費者へのインタビューを行い、内容を確定した。

文 献

91) GRADE working group. <https://www.gradeworkinggroup.org/>

92) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会
Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0 公益財団法人 日本医療機能評価機構

CQ の推奨とまとめ

CQ3-1：重症の結節性多発動脈炎に対する寛解導入治療では、グルココルチコイド+シクロホスファミドの併用はグルココルチコイド単独よりも有用か？

推奨	推奨の強さ	エビデンスの 確実性
重症*1の結節性多発動脈炎に対する寛解導入治療では、グルココルチコイド単独よりも、グルココルチコイド+静注シクロホスファミドパルスまたは経口シクロホスファミドを提案する。	弱い	非常に低

*1 重症とは、1996 FFS (Five factor score) ≥1, すなわち血清クレアチニン濃度 >1.58 mg/dL, 1 日尿蛋白量 >1 g, 重症の消化管病変 (出血, 穿孔, 梗塞, 脾炎), 心筋病変, 中枢神経病変, のうち 1 つ以上を満たす症例を指す。ただし、1996 FFS は 5 年生存率に関連する因子であるため、1996 FFS=0 であっても重症と判断されうる臓器病変もあることが想定される。

CQ3-2：重症でない結節性多発動脈炎の寛解導入治療では、免疫抑制薬の併用は必要か？

推奨	推奨の強さ	エビデンスの 確実性
重症でない*2結節性多発動脈炎の寛解導入治療では、グルココルチコイド+アザチオプリンよりもグルココルチコイド単独を提案する。	弱い	非常に低

*2 重症でないとは、1996 FFS (Five factor score) =0, すなわち血清クレアチニン濃度 >1.58 mg/dL, 1 日尿蛋白量 >1 g, 重症の消化管病変 (出血, 穿孔, 梗塞, 脾炎), 心筋病変, 中枢神経病変, のいずれも満たさない症例を指す。ただし、1996 FFS は 5 年生存率に関連する因子であるため、1996 FFS=0 であっても重症と判断されうる臓器病変もあることが想定される。

CQ3-3：重症でない結節性多発動脈炎に対してグルココルチコイドが奏効しない場合、どの免疫抑制薬の併用が有用か？

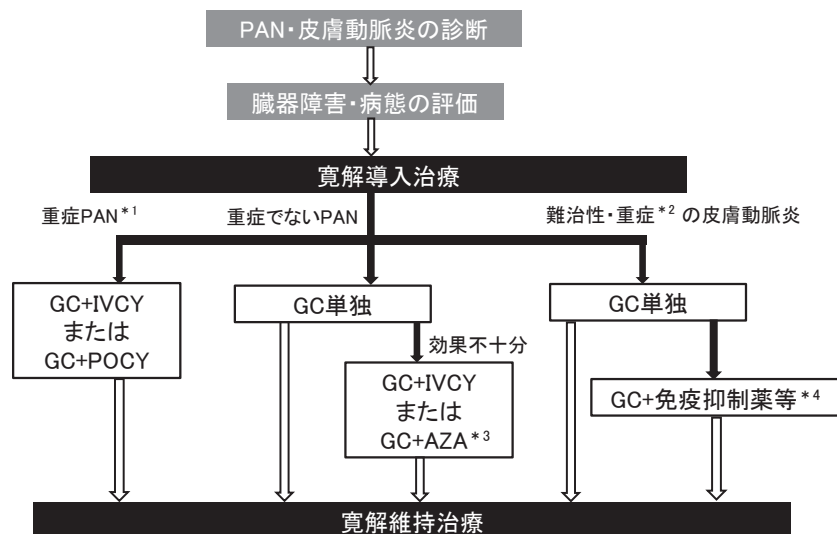
推奨	推奨の強さ	エビデンスの 確実性
重症でない*2結節性多発動脈炎に対してグルココルチコイド単独による寛解導入治療が効果不十分の場合、静注シクロホスファミドパルスまたはアザチオプリン*3をグルココルチコイドに追加併用することを提案する。	弱い	非常に低

*2 重症でないとは、1996 FFS (Five factor score) =0, すなわち血清クレアチニン濃度 >1.58 mg/dL, 1 日尿蛋白量 >1 g, 重症の消化管病変 (出血, 穿孔, 梗塞, 脾炎), 心筋病変, 中枢神経病変, のいずれも満たさない症例を指す。ただし、1996 FFS は 5 年生存率に関連する因子であるため、1996 FFS=0 であっても重症と判断されうる臓器病変もあることが想定される

*3：の開始前に NUDT15 遺伝子多型検査を行い、本剤の適応を判断すること

図4 結節性多発動脈炎の治療レジメンの選択

- *1：重症とは、1996 FFS $\geq$ 1, すなわち血清クレアチニン濃度 $>$ 1.58 mg/dL, 1日尿蛋白量 $>$ 1 g, 重症の消化管病変（出血, 穿孔, 梗塞, 脾炎）, 心筋病変, 中枢神経病変のいずれかを満たす症例を指す。ただし、このほかにも重症と判断されうる臓器病変もある。
- *2：皮膚潰瘍や壊疽など、皮膚症状が難治性もしくは重症であることを示す。
- *3：アザチオプリンの開始前に NUDT15 遺伝子多型検査を行い、本剤の適応を判断すること。
- *4：免疫抑制薬（シクロホスファミド, アザチオプリン*3, ミコフェノール酸モフェチル*5, メトトレキサート*5）, ジアフェニルスルホン（ダブソン）*5, リツキシマブ*5, インフリキシマブ*5 やワルファリン*5 の追加。
- *5：保険適用外
- ・白矢印（⇨）は、結節性多発動脈炎・皮膚動脈炎の診断・臓器障害・病態評価が確定した場合、および寛解導入治療が有効であった場合を示す。
- ・実線矢印（→）, 実線の四角（□）は、本治療の手引きの推奨文で提案した治療法またはその代替治療を示す。



（厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）難治性血管炎に関する調査研究 抗リン脂質抗体症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管炎の治療の手引き 2020, 診断と治療社, 2021年3月より転載）

CQ4：皮膚動脈炎（皮膚型結節性多発動脈炎）に対して有用な治療法はあるか？

推奨	推奨の強さ	エビデンスの 確実性
皮膚潰瘍や壊疽など皮膚症状が難治性もしくは重症な皮膚動脈炎（皮膚型結節性多発動脈炎）に対して、経口グルココルチコイドの使用を提案する。	弱い	非常に低*3
効果不十分の場合は、経口グルココルチコイドに免疫抑制薬（シクロホスファミド, アザチオプリン*1, ミコフェノール酸モフェチル*2, メトトレキサート*2）, ジアフェニルスルホン（ダブソン）*2, リツキシマブ*2, インフリキシマブ*2 やワルファリン*2 の追加を考慮してもよい。		

*1 アザチオプリンの開始前に NUDT15 遺伝子多型検査を行い、本剤の適応を判断すること

*2 保険適用外

*3 ランダム化比較試験（RCT）・治療比較研究がないため、エビデンスの確実性は「非常に低」とした

CQ3-1 の推奨と解説

CQ3-1：重症の結節性多発動脈炎に対する寛解導入治療では、グルココルチコイド+シクロホスファミドの併用はグルココルチコイド単独よりも有用か？

推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
重症*1の結節性多発動脈炎に対する寛解導入治療では、グルココルチコイド単独よりも、グルココルチコイド+静注シクロホスファミドパルスまたは経口シクロホスファミドを提案する。	弱い	非常に低

*1 重症とは、1996 FFS (Five factor score) ≥ 1 、すなわち血清クレアチニン濃度 >1.58 mg/dL、1 日尿蛋白量 >1 g、重症の消化管病変（出血、穿孔、梗塞、腭炎）、心筋病変、中枢神経病変、のうち 1 つ以上を満たす症例を指す。ただし、1996 FFS は 5 年生存率に関連する因子であるため、1996 FFS=0 であっても重症と判断されうる臓器病変もあることが想定される。

背景

重症な結節性多発動脈炎における寛解導入治療で、グルココルチコイド (GC) 単独とするか、ANCA 関連血管炎と同様に CY を併用するか、重要な問題である。

解説（エビデンスの要約）

今回のシステマティックレビューの結果、最終的にランダム化比較試験 (RCT) 1 論文を採択・検討した。ただし、得られた研究は、GC+シクロホスファミド (CY) vs GC ではなく、Guillemin らのグループによって行われた GC+血漿交換 (PE)+経口シクロホスファミド (POCY) vs GC+PE であった。対象は皮膚あるいは臓器限局型を除く全身性の結節性多発動脈炎と好酸球性多発血管炎性肉芽腫症であり、喘息症状を伴う症例が 34% 含まれていた。治療は POCY を 2 mg/kg/日 で 1 年間、加えて寛解導入期の GC をプレドニゾン 1 mg/kg/日 相当で 8 週間継続するプロトコルになっており、POCY と GC 初期量の期間が長い点で、現在の使用法とは異なっていると思われる。

重大なアウトカムにおける GC+PE+POCY の GC+PE に対する効果推定値は、望ましい効果について、死亡 (1 年間) [1,000 人当たり 66 人減少 (-200~67)]、寛解 (6 カ月) [1,000 人当たり 133 人増加 (-67~333)]、症状改善 (6 カ月) [1,000 人当たり 116 人増加 (-61~394)] であった。一方、望ましくない効果は、重篤合併症（血管炎以外の要因による死亡、感染症による死亡も含む）[1,000 人当たり 18 人減少 (-203~168)]、重篤感染症（感染症による死亡）[1,000 人当たり 14 人減少 (-133~104)] であった。

重要なアウトカムである、再燃（新たな症状出現または病状悪化、症状改善・寛解とは無関係）についても、GC+PE+POCY の GC+PE に対する効果推定値は 1,000 人当たり 291 人減少 (-474~-107)、であり、介入した方が再燃が少なかった。

ワーキンググループ会議

①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？

バイアスのリスク (RCT ではあるが非盲検である点など)、非直接性 (EGPA が含まれる点、PE が併用されている点)、不精確さ (イベント・サンプル数が少ない点、信頼区間が臨床決断閾値をまたぐ点) においてグレードダウンされ、エビデンスプロファイルで記載されたアウトカムにおけるエビデンスの確実性は、いずれも「非常に低」であった。効果の全体的なエビデンスの確実性は「非常に低」となった。

②利益と害のバランスはどうか？

効果推定値のばらつきが多いが、重大なアウトカムについて検討すると、望ましいアウトカムは介入で増加、望ましくないアウトカムは介入・コントロールでほぼ同等であった。総合的には GC+PE+POCY (介入) のほうが GC+PE (コントロール) よりも効果のバランスが優れる方向であり、「おそらく介入を支持する」と判断した。なお、後述するが、POCY を静注シクロホスファミドパルス (IVCY) とすることで、介入群の望ましくないアウトカムを減少できる可能性がある。

③患者の価値観や意向はどうか？

主要なアウトカムをどの程度重視するかについてリサーチエビデンスはない。しかし、短期・長期の生命予後、寛解率や重篤合併症、再燃率は治療担当医、患者のいずれにとっても重要である。すなわち「重要な不確実性やばらつきはなし」と見積もられる。医療消費者へのインタビューでは、あげられたアウトカムとその重要性について、賛同が得られた。このほか、今後の課題として社会生活の維持、(医療費ではなく社会生活を営むための)経済力が、検討すべきアウトカムとしてあげられた。

④正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

CYは全身性血管炎の保険適用を有しており、価格も安価である。少なくともわが国の医療資源に大きな負担とはならない。ただ、外来化学療法室での投与も可能であるが入院投与を行う場合もあるので、資源利用は一律ではない。

⑤推奨のグレーディング

利益と害のバランス、費用対効果の観点からは、おそらく介入が支持される。効果の全体的なエビデンスの確実性は「非常に低」であることから、推奨の強さは「弱い」、エビデンスの確実性は「非常に低」となった。

なお、わが国では、長期的な副作用の観点から、CYを使用する際にはIVCYが用いられることも多い。「ANCA関連血管炎の診療ガイドライン2017」⁹³⁾においても、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症の寛解導入治療ではIVCYがPOCYよりも優先されている。フランスでは1996 FFSが1以上の重症結節性多発動脈炎(+顕微鏡的多発血管炎)についてGC+IVCY 6コースとGC+IVCY 12コースの比較研究⁹⁴⁾があり3年間の観察期間中に後者のほうがより再燃が少なかったことを報告した。ANCA関連血管炎同様、結節性多発動脈炎においてもGC+IVCYが行われていることがわかる。これらを考慮し、推奨文ではIVCYについても含めることとした。

また、CYを併用する結節性多発動脈炎の臓器症状に関して、採用論文では全身性の結節性多発動脈炎であり、前述のIVCYを検討した論文では重症結節性多発動脈炎であった。CQ3-2では重症でない結節性多発

動脈炎の寛解導入治療でGC+アザチオプリン(AZA)よりもGCを提案した。重症のめやすとして1996 FFSを用いたが、たとえば末梢神経障害などのように1996 FFS=0であっても重症と判断されうる臓器病変については、GC+CYを用いることが想定される。

関連する他の診療ガイドライン等の記載

欧州リウマチ学会(EULAR)の小型・中型血管炎治療推奨⁹⁵⁾では、全身性の中型・小型血管炎の寛解導入に際して、経口あるいは静脈投与によるCYをGCと併用することが推奨されている。

米国リウマチ学会2019で発表されたPANガイドラインのドラフトでは、エビデンスに乏しいとしながらも「新たに診断された活動性のある重症のPAN患者において、高用量GC単独よりもCY+GC併用を推奨する」としており、本推奨と矛盾はない。ドラフトではさらに、静注高用量GCで治療を開始すること、GCの併用療法としてリツキシマブ(RTX)よりもCYを推奨すると述べている。

今後の研究の可能性

PANは古くから記載された全身性壊死性血管炎であるが、様々な用語の変遷を経て、現在は比較的まれな中型血管炎に分類されている。特にANCA関連血管炎においてRTXなどの生物学的製剤の有用性が明らかになりつつあり、PANにおいての新規分子標的薬剤の効果は今後の評価が待たれる。

採用論文リスト

・Guillevin L, et al. Longterm followup after treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angitis with comparison of steroids, plasma exchange and cyclophosphamide to steroids and plasma exchange. A prospective randomized trial of 71 patients. *J Rheumatol* 1991; 18: 567-574.

文献

- 93) 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、他(編)ANCA関連血管炎の診療ガイドライン2017。診断と治療社2017。
- 94) Guillevin L, et al. Longterm followup after treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angitis with comparison of steroids, plasma exchange and cyclophosphamide to steroids and plasma exchange. A prospective randomized trial of 71 patients, *J Rheumatol*, 1991; 18: 567-574.
- 95) Mukhtyar C, et al: EULAR recommendations for the

management of primary small and medium vessel vasculitis, *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 310-317.

推奨作成関連資料 (PAN, CA)*

CQ3-1 リスク・バイアステーブル

CQ3-1 エビデンスプロファイル

CQ3-1 Evidence to Decision テーブル

*日本皮膚科学会 HP の「ガイドライン・指針」ページ参照

CQ3-2 の推奨と解説

CQ3-2：重症でない結節性多発動脈炎の寛解導入治療では、免疫抑制薬の併用は必要か？

推奨	推奨の強さ	エビデンスの 確実性
重症でない*2 結節性多発動脈炎の寛解導入治療では、グルココルチコイド+アザチオプリンよりもグルココルチコイド単独を提案する。	弱い	非常に低

*2 重症でないとは、1996 FFS (Five factor score)=0、すなわち血清クレアチニン濃度>1.58 mg/dL、1 日尿蛋白量>1 g、重症の消化管病変（出血、穿孔、梗塞、脾炎）、心筋病変、中枢神経病変、のいずれも満たさない症例を指す。ただし、1996 FFS は 5 年生存率に関連する因子であるため、1996 FFS=0 であっても重症と判断されうる臓器病変もあることが想定される。

背景

重症ではない結節性多発動脈炎の寛解導入療法として、GC に免疫抑制薬を追加併用すべきかどうかを明らかにすることは実臨床重要と考えられる。

解説（エビデンスの要約）

採用した論文は RCT の 1 件であった。本研究は、重症ではない（1996 FFS=0 である）結節性多発動脈炎または顕微鏡的多発血管炎の 44 例（結節性多発動脈炎 19 例）および好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 51 例に対して、無作為に GC+AZA、または単独で 12 カ月間治療が行われ、研究における主要評価項目は、24 カ月時点（GC、AZA 中止後 12 カ月時点）での非寛解または再燃率であった。採用されたアウトカムである死亡・寛解・再燃については結節性多発動脈炎+顕微鏡的多発血管炎の症例、重篤合併症については結節性多発動脈炎+顕微鏡的多発血管炎+好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の症例が解析された。

重大なアウトカムにおける GC+AZA の GC 単独に対する効果推定値は、望ましい効果について、死亡（両群ともに発生なし）、寛解（一度でも到達）〔1,000 人当たり 122 人増加（-88~332）〕であった。一方、望ましくない効果は、重篤合併症〔1,000 人当たり 113 人増加（-16~241）〕であった。

重要なアウトカムである、再燃についても、GC+AZA の GC 単独に対する効果推定値は 1,000 人当たり

0 人（-319~319）。（GC+AZA は GC に対する効果なし）。

ワーキンググループ会議

①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？

採用した文献は RCT であるが、死亡・寛解・再燃については結節性多発動脈炎+顕微鏡的多発血管炎である点、重篤合併症に関しては結節性多発動脈炎+顕微鏡的多発血管炎+好酸球性多発血管炎性肉芽腫症である点から、非直接性で 1~2 段階ダウングレードされた。また、イベント・サンプル数が少ないこと、臨床決断閾値をまたぐことから、不精確さについても 1~2 段階ダウングレードされた。重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性は「低」~「非常に低」となり、全体では「非常に低」となった。

②利益と害のバランスはどうか？

GC+AZA 群と、GC 単独群において、重大なアウトカムである死亡の発生はなかった。このほか、GC+AZA では寛解が多い方向であるが重篤合併症も多い方向であった。しかし、いずれも有意差はなかった。研究の主要評価項目である非寛解または再燃率においても有意差は認めなかった。また、重篤合併症をより重要視した場合は、GC+AZA のほうが悪い結果となった。点推定値のばらつきは大きいですが、GC+AZA

(介入) よりも GC 単独 (コントロール) のほうが効果と害のバランスが優れていると考えられた。

③患者の価値観や意向はどうか？

主要なアウトカムは死亡、寛解、重篤合併症、再燃であり、不確実性やばらつきはおおしくないと考えられる。また、GC に AZA を加えることの治療効果を認めないことから GC 単独を勧めるものであり、患者の価値観、意向には反しないと考えられる。医療消費者へのインタビューでは、あげられたアウトカムとその重要性について、賛同が得られた。このほか、今後の課題として社会生活の維持、(医療費ではなく社会生活を営むための) 経済力が、検討すべきアウトカムとしてあげられた。

④正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

GC 単独を支持するものであり、害を含めても費用対効果には問題ない。

⑤推奨のグレーディング

GC + AZA により、GC 単独よりも寛解は増加する方向である一方、重篤合併症も増加する。いずれも有意差はないが、GC に AZA を追加する有用性はなく、GC + AZA は支持されない。推奨の強さは「弱い」、エビデンスの確実性は「非常に低」であった。

関連する他の診療ガイドライン等の記載

米国リウマチ学会 2019 で発表された結節性多発動

脈炎ガイドラインのドラフトでは、「新たに診断された活動性のある重症でない結節性多発動脈炎患者において、GC 単独よりも CY を除く免疫抑制薬と GC 併用を条件付きで推奨する」としている。ただし、年齢やリスク、価値観等も検討し、症例によっては GC 単独も考慮されると述べており、大きく矛盾するものではない。

今後の研究の可能性

結節性多発動脈炎は患者数も少なく、結節性多発動脈炎患者のみの研究は少なく、また RCT による質の高い研究も少ないためエビデンスレベルも低い。わが国からのまとまった報告もない。今後わが国での結節性多発動脈炎の寛解導入治療法のエビデンスの構築が必要である。

採用論文リスト

・Puechal X, et al. Adding azathioprine to remission-induction glucocorticoids for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss), microscopic polyangiitis, or polyarteritis nodosa without poor prognosis factors: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 2175-2186.

推奨作成関連資料 (PAN, CA)*

CQ3-2 リスク・バイアステーブル

CQ3-2 エビデンスプロファイル

CQ3-2 Evidence to Decision テーブル

*日本皮膚科学会 HP の「ガイドライン・指針」ページ参照)

CQ3-3 の推奨と解説

CQ3-3：重症でない結節性多発動脈炎に対してグルコルチコイドが奏効しない場合、どの免疫抑制薬の併用が有用か？

推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
重症でない*2 結節性多発動脈炎に対してグルコルチコイド単独による寛解導入治療が効果不十分の場合、静注シクロホスファミドパルスまたはアザチオプリン*3 をグルコルチコイドに追加併用することを提案する。	弱い	非常に低

*2 重症でないとは、1996 FFS (Five factor score) = 0、すなわち血清クレアチニン濃度 > 1.58 mg/dL、1 日尿蛋白量 > 1 g、重症の消化管病変 (出血、穿孔、梗塞、脾炎)、心筋病変、中枢神経病変、のいずれも満たさない症例を指す。ただし、1996 FFS は 5 年生存率に関連する因子であるため、1996 FFS = 0 であっても重症と判断されうる臓器病変もあることが想定される

*3 アザチオプリンの開始前に NUDT15 遺伝子多型検査を行い、本剤の適応を判断すること

背景

GC 単独での治療が無効、または再燃した重症ではない結節性多発動脈炎に対して、GC に免疫抑制薬を追加併用すべきかどうかを明らかにすることは実臨床上で重要と考えられる。

解説（エビデンスの要約）

採用した論文は1件⁹⁶⁾。GC 単独での治療が無効、または再燃した重症でない結節性多発動脈炎または顕微鏡的多発血管炎〔39 例（結節性多発動脈炎 13 例）〕に対して、GC に加えて、AZA（6 カ月間）、または IVCY（6 回）を、無作為割付を行い併用し、62±33（平均±SD）カ月の観察にて効果を比較した。

重大なアウトカムにおける GC+AZA の GC+IVCY に対する効果推定値は、望ましい効果では死亡（全観察期間）〔1,000 人当たり 126 人減少（-463~31）〕であった。ただし、介入期間よりも観察期間が非常に長いため、介入との因果関係が明らかではない。また、寛解〔1,000 人当たり 16 人増加（-274~305）〕であった。一方、望ましくない効果は、入院を要した感染症（全観察期間）〔1,000 人当たり 17 人増加（-396~429）〕であった。

重要なアウトカムに関して GC+AZA の GC+IVCY に対する効果推定値は、再燃〔1,000 人当たり 264 人増加（-97~624）〕であった。

ワーキンググループ会議

①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？

採用された論文は RCT であるが、バイアスのリスク（ランダム化生成法、オープン試験、不完全アウトカムの観点）、非直接性（PAN 以外に MPA も含まれる）、不精確さ（イベント・サンプル数が最適情報量の基準を満たさず効果推定値の信頼区間が相当な利益・害の臨床決断閾値をまたぐ）の観点で 1~2 段階グレードダウンされ、エビデンスの確実性は「非常に低」とした。

②利益と害のバランスはどうか？

重大なアウトカムである死亡、寛解、入院を必要とした感染症について、GC+AZA 群と GC+IVCY 群において効果の方向性はさまざまであり、有意差も認め

なかった。このため、GC+AZA と GC+IVCY では利益と害のバランスはさまざまと考えた。一方、GC 単独の治療が無効または再燃した患者に、AZA または IVCY の併用により各々寛解率が 70.0%、68.4%であり、プラセボ対象試験ではないが、AZA または IVCY の併用効果がおそらく認められている。

③患者の価値観や意向はどうか？

アウトカムの重要性について、おそらくばらつきはなしと思われる。GC 単独の治療が無効または再燃した患者に対し、AZA または IVCY を加えることを推奨するものであり、患者の価値観、意向には反しないと考えられる。医療消費者へのインタビューでは、あげられたアウトカムとその重要性について、賛同が得られた。このほか、今後の課題として社会生活の維持、（医療費ではなく社会生活を営むための）経済力が、検討すべきアウトカムとしてあげられた。

④正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

効果のバランスは「さまざまである」が、GC 単独の治療が無効または再燃した患者に対して AZA または IVCY を加えることを勧めるものであり、AZA、IVCY ともに高額ではないため、費用対効果には問題ない。

⑤推奨のグレーディング

GC 単独で治療抵抗性であるため、GC 単独以外での治療が必要である。GC+AZA と GC+IVCY の比較において、効果のバランスはさまざまだが、寛解率の観点からは、ともに選択肢となる。一方、効果の大きさ、エビデンスの確実性を考慮し、推奨の強さは「弱い」、エビデンスの確実性は「非常に低」となった。

関連する他の診療ガイドライン等の記載

EULAR の小型・中型血管炎治療推奨⁹⁷⁾では、本 CQ に関する内容の記載はない。一方、ACR2019 で発表された PAN ガイドラインのドラフトでは、「結節性多発動脈炎患者に GC が効果不十分な場合は、GC を増量するよりも、CY の追加を推奨する」としている。根拠となる論文は本 CQ での採用論文と共通しており、本手引きとも矛盾しない。

今後の研究の可能性

結節性多発動脈炎は患者数も少なく、結節性多発動脈炎患者のみの研究は少なく、またRCTによる質の高い研究も少ない。また、わが国からのまとまった報告もない。今後わが国での結節性多発動脈炎のGC単独でのコントロール不良例に対する治療法のエビデンスの構築が必要である。

採用論文リスト

・Ribi C, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: A prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1186–1191.

文献

- 96) Ribi C, et al: Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: A prospective randomized study of one hundred twenty-four patients, *Arthritis Rheum*, 2010; 62: 1186–1191.
- 97) Mukhtyar C, et al: EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis, *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 310–317.

推奨作成関連資料 (PAN, CA)*

CQ3-3 リスク・バイアステーブル

CQ3-3 エビデンスプロファイル

CQ3-3 Evidence to Decision テーブル

*日本皮膚科学会 HP の「ガイドライン・指針」ページ参照)

皮膚動脈炎 (Cutaneous arteritis, CA) ・ 皮膚型結節性多発動脈炎

定義と機序

血管炎の国際分類である Chapel Hill 分類 2012 (CHCC2012) では、“単一臓器の血管炎”グループが提唱され、その中の皮膚限局性血管炎として、皮膚白

血球破碎性血管炎と皮膚動脈炎が新たに追加提唱された⁹⁸⁾。皮膚では、真皮下層から皮下脂肪組織レベルの血管が中血管に相当するので、ここに壊死性血管炎が存在し、皮膚症状が主であれば、皮膚動脈炎（皮膚型結節性多発動脈炎）となる。40歳以後の女性に好発する傾向があり、年齢的には50歳代にピークがある、とされる。

皮膚動脈炎が結節性多発動脈炎の部分症状なのかそれとも独立疾患なのかについての議論は続けられており、現時点でも結論はでていない。皮膚症状を繰り返し生じて長期に経過するものの結節性多発動脈炎への移行を認めない症例から、経過中に結節性多発動脈炎へ移行する症例もある。従って、当初、皮膚動脈炎と考えた症例においても慎重な経過観察が必要とされる。

皮膚症状

皮膚症状は、浸潤を触れる紅斑や結節（皮下結節）、リベド症状が多く、ときに皮膚潰瘍を認める。他には、壊疽、紫斑、丘疹、白色萎縮、浮腫などがあげられる。皮膚症状以外の臨床症状として血管炎が末梢神経へ及んで、下肢のしびれ、疼痛（多発性単神経炎）を併発する。また、足・膝関節痛や下肢の筋肉痛も、皮膚で生じた壊死性血管炎の随伴症状とみなされる。白血球増多、貧血、赤沈亢進、CRP陽性などの炎症反応がみられる。しかし、皮膚が症状の中心のため、その程度は軽度である。ANCAは陰性である。

皮膚症状の皮膚病理所見は、真皮下層ないし皮下脂肪組織内の筋層を有する小動脈（ときに細動脈）に壊死性血管炎像（血管壁にフィブリノイド壊死・変性があり、好中球、その核破壊を伴う浸潤）がある。

文献

- 98) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 1–11.

CQ4 の推奨と解説

CQ4：皮膚動脈炎（皮膚型結節性多発動脈炎）に対して有用な治療法はあるか？

推奨	推奨の強さ	エビデンスの 確実性
皮膚潰瘍や壊疽など皮膚症状が難治性もしくは重症な皮膚動脈炎（皮膚型結節性多発動脈炎）に対して、経口グルココルチコイドの使用を提案する。	弱い	非常に低 ^{*3}
効果不十分の場合は、経口グルココルチコイドに免疫抑制薬（シクロホスファミド、アザチオプリン ^{*1} 、ミコフェノール酸モフェチル ^{*2} 、メトトレキサート ^{*2} ）、ジアフェニルスルホン（ダブソン） ^{*2} 、リツキシマブ ^{*2} 、インフリキシマブ ^{*2} やワルファリン ^{*2} の追加を考慮してもよい。		

^{*1} アザチオプリンの開始前に NUDT15 遺伝子多型検査を行い、本剤の適応を判断すること

^{*2} 保険適用外

^{*3} ランダム化比較試験（RCT）・治療比較研究がないため、エビデンスの確実性は「非常に低」とした

背景

皮膚動脈炎は、皮膚に症状が限局するが、痛みやしびれなどの症状が強いこともあり、皮膚潰瘍や壊疽となれば、さらに日常生活を障害することが予想される。したがって、その治療法を検討することは臨床上重要である。

解説（エビデンスの要約）

皮膚動脈炎に関する RCT は存在しなかった。6 件の論文を採用した。

1) PAN 93 例のコホート研究（UK 47 例・トルコ 46 例の比較。皮膚動脈炎 16 例を含む）⁹⁹⁾

- ・全体の 95% で経口 GC が使用され、初期量〔プレドニゾン（PSL）換算〕45～60 mg/日であった。併用薬は CY 65%，AZA 62%，ミコフェノール酸モフェチル（MMF）58%，生物学的製剤 30%（うち RTX 39%，インフリキシマブ 36%）であった。
- ・1996 FFS=0 の症例に限ると 1 年・5 年・10 年生存率 100% であった（観察期間中央値 68 カ月）。
- ・1 回以上の再燃例は 49 例（53%），再燃時期の中央値は 12 カ月（10～18 カ月）であった。
- ・皮膚動脈炎の治療反応性や再燃は全身型と差異がないものの、皮膚動脈炎は再燃しやすい傾向との記述（症例数の記載なし）。

2) 皮膚動脈炎 3 例の症例集積研究¹⁰⁰⁾

- ・54 歳女性。GC、抗血小板薬、シクロスポリン、ジアフェニルスルホン（ダブソン）、経口抗菌薬で 6 年間治療も無効であり紫斑、潰瘍などが残存。ワルファリン投与で改善した。
 - ・21 歳女性。皮膚病変（erythematous macules, 結節、紫斑）は PSL 10 mg/日で改善したが PSL を継続できず、ワルファリンに変更。皮膚病変はさらに改善した。
 - ・27 歳女性。アスピリン、紫外線療法（UVA）、シロスタゾール無効の皮膚病変（網状皮斑）。アルガトロバン無効で、ワルファリン投与で改善した。
- なお、文献検索結果以外に、総説等では以下の論文がみられた。

3) 皮膚動脈炎 79 例の症例集積研究¹⁰¹⁾

- ・潰瘍形成のない皮膚型 PAN 40 例：GC の全身投与はほとんどの症例で症状改善に有効であった。プレドニゾンと他の薬剤〔AZA、ダブソン、スルファピリジン、アスピリンなどの非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、コルヒチン、ペントキシフィリン、ヒドロキシクロロキン〕との併用は一部の患者に有効であった。
- ・潰瘍を伴う皮膚動脈炎 39 例：PSL 60～80 mg/日は疼痛・皮下結節・潰瘍に有効であった。しかし PSL 減量で再燃した。

4) 関節炎を伴った皮膚動脈炎 2 例の症例集積研究¹⁰²⁾

・足関節炎を伴う皮膚動脈炎の50歳男性. PSL 30 mg/日で開始. コルヒチン・ヒドロキシクロロキン・ダブソン無効. AZA 不耐. 最終的にはPSL 7.5 mg/日+POCY 100 mg/日+インドメサシン 75 mg/日. 皮膚病変再燃なし.

・左足関節炎と皮膚潰瘍を伴う皮膚型血管炎の51歳男性. ダブソン 50 mg/日は無効で PSL 20 mg/日で劇的に改善した. その後 AZA を追加. 後に単神経炎を合併した. 薬剤は終了できた.

5) 皮膚動脈炎 4 例の症例集積研究¹⁰³⁾

・4 例中 3 例が成人の皮膚動脈炎.

・3/3 例で 20~60 mg/日の PSL で治療. 1 例がジアフェニルスルホン, 1 例が NSAID を併用. いずれも症状が改善し, 3 例中 1 例が治療薬なし, 2 例は PSL のみ使用.

6) 皮膚動脈炎 2 例の症例集積研究¹⁰⁴⁾

・54 歳女性. ヒドロキシクロロキン, ダブソンは無効. PSL 1 mg/kg/日には抵抗性. POCY 150 mg/日で軽快したが白血球の減少により中止. PSL 15 mg/日での再燃に伴いメトトレキサート (MTX) 15 mg/週で開始. 2 カ月で紫斑, 潰瘍, 知覚異常は完全に軽快. PSL は漸減し 2 カ月で中止. MTX は総投与量 480 mg で中止したが, 寛解を維持.

・30 歳男性. コルヒチン, ダブソン, ヒドロキシクロロキンは無効. PSL 0.5 mg/kg/日で軽快したが 15 mg/日で再燃. 最終的には POCY (100 mg/日) と GC (1 mg/kg/日) で 13 カ月間寛解. POCY は 39 g で中止. POCY を中止後すぐに, PSL 5 mg/日で再燃したため, PSL 15 mg/日に MTX 15 mg/週を加えた. 3 カ月後には皮膚症状, 知覚障害は消退した. GC は中止し, 6 カ月後には MTX の量を 2 週間ごとに 7.5 mg/週に減量した. その後再燃したので 15 mg/週に戻した後, 再び軽快した.

これまで, GC 使用について多くの総説では記載されているが, 効果の大きさを判断する材料は不十分である. 以上から, GC は広く一般的に使用されていることが確認されたが, 効果の大きさはさまざまであると考えられる.

ワーキンググループ会議

①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか?

RCT および治療比較の可能な観察研究が存在せず, 観察研究, ケースシリーズの論文のみであった. エビデンスの確実性は「非常に低」とした.

②利益と害のバランスはどうか?

皮膚血管炎においても, 重症例では経口 GC は一般的に広く使用されていることが確認された. 難治例に対する免疫抑制薬や生物学的製剤等の併用の報告においても, 経口 GC は使用されている. 経口 GC による副作用は既知であり, ある程度の副作用の合併が予想されるが, おそらく介入 (経口 GC の使用) を支持する. ただし, 効果の大きさはさまざまである.

③患者の価値観や意向はどうか?

有効性, 安全性に関するアウトカムおよびその重要性については, 患者, 医療従事者ともに不確実性やばらつきは少ないと思われる. 患者によって, 経口 GC の副作用の懸念から価値観や意向にばらつきがある可能性はある. 皮膚に症状が限局しており, 患者が治療を望まない可能性はある.

④正味の利益とコストや資源のバランスはどうか?

費用対効果に関して同定された研究エビデンスは存在しない. しかし, 利益と害のバランスにおいては, 経口 GC の使用を「おそらく支持する」と考えられる. ただし, 効果の大きさは「様々である」. 一方, 経口 GC は安価であり, 薬剤費の観点では問題は生じにくいと思われる. 複数の治療薬の効果を比較できる研究はないこと, 有効性および副作用は個々の症例で異なることから, 費用対効果はおそらく介入を支持するであったが, 程度はさまざまである, と判断した.

⑤推奨のグレーディング

皮膚血管炎においても, 重症例では経口 GC は一般的に広く使用されていることが確認された. 皮膚動脈炎では再燃例も多いこと, また経口 GC の治療反応性も見込まれることから, 日常生活に支障をきたし, 患者の希望があれば, 治療介入することは正当性がある

と考える。しかし、比較群のない観察研究、ケースシリーズのみであり、エビデンスの確実性は「非常に低」であった。また、費用対効果はおそらく介入を支持するであったが、程度はさまざまである、と判断した。以上から、推奨の強さは「弱い」、エビデンスの確実性は「非常に低」となった。

関連する他の診療ガイドライン等の記載

日本皮膚科学会より血管炎・血管障害診療ガイドライン 2016 年改訂版および創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン 4：膠原病・血管炎に伴う皮膚潰瘍診療ガイドラインが作成されており、皮膚潰瘍の治療の具体的な方法に関して述べられている。これらは、本 CQ の推奨内容と矛盾しない。

今後の研究の可能性

皮膚血管炎における多施設共同 RCT：A randomized multicenter study for isolated skin vasculitis (ARAMIS) が、わが国を含む多施設、国際共同試験として企画、開始されており、質の高いエビデンスの構築が期待されている。

採用論文リスト

- ・ Karadag O, et al: A retrospective study comparing the phenotype and outcomes of patients with polyarteritis nodosa between UK and Turkish cohorts, *Rheumatology Int*, 2018; 38: 1833-1840.
- ・ Kawakami T, et al: Use of warfarin therapy at a target international normalized ratio of 3.0 for cutaneous polyarteritis nodosa, *J Am Acad Dermatol*, 2010; 63: 602-606.
- ・ Daoud MS, et al: Cutaneous periarteritis nodosa: a clinicopathological study of 79 cases, *Br J Dermatol*, 1997; 136: 706-713.
- ・ Flanagan N, et al: Cutaneous polyarteritis nodosa with seronegative arthritis, *Rheumatology (Oxford)*, 1999; 38: 1161-1162.
- ・ Bauzá A, et al: Cutaneous polyarteritis nodosa, *Br J Dermatol*, 2002; 146: 694-699.
- ・ Schartz NE, et al: Successful treatment in two cases of steroid-dependent cutaneous polyarteritis nodosa with low-dose methotrexate, *Dermatology*, 2001; 203: 336-338.

文献

- 99) Karadag O, et al: A retrospective study comparing the phenotype and outcomes of patients with polyarteritis nodosa between UK and Turkish cohorts, *Rheumatology Int*, 2018; 38: 1833-1840.
- 100) Kawakami T, et al: Use of warfarin therapy at a target international normalized ratio of 3.0 for cutaneous poly-

arteritis nodosa, *J Am Acad Dermatol*, 2010; 63: 602-606.

- 101) Daoud MS, et al: Cutaneous periarteritis nodosa: a clinicopathological study of 79 cases, *Br J Dermatol*, 1997; 136: 706-713.
- 102) Flanagan N, et al: Cutaneous polyarteritis nodosa with seronegative arthritis, *Rheumatology (Oxford)*, 1999; 38: 1161-1162.
- 103) Bauzá A, et al: Cutaneous polyarteritis nodosa, *Br J Dermatol*, 2002; 146: 694-699.
- 104) Schartz NE, et al: Successful treatment in two cases of steroid-dependent cutaneous polyarteritis nodosa with low-dose methotrexate, *Dermatology*, 2001; 203: 336-338.

推奨作成関連資料 (PAN, CA)*

CQ4 Evidence to Decision テーブル

CQ4 アブストラクトテーブル

*日本皮膚科学会 HP の「ガイドライン・指針」ページ参照

医療消費者へのインタビュー結果

まず、治療の手引きの発行により同じような治療が行われるようになること、との意見をいただいた。

次に、CQ については、ワーキンググループと同じ意見であった。アウトカムに関して、あげられたアウトカムの種類と重要性について、賛同いただいた。このほか、本人あるいは家族が病気になったことにより経済的な問題を抱えるケース（通院できず悪化することもある）があり、社会生活の維持、（医療費ではなく）患者の経済力もアウトカム候補としてあげられた。

推奨文に関して、CY では記載されている投与経路が GC では記載されていない点を指摘いただいたが、医師が理解できるのであればこのままでよいとのことであった。また、CY については、妊孕性に配慮した記載について指摘いただいた。

今回の CQ で取り入れられなかった内容として、GC 大量静注療法（ステロイドパルス）の併用条件、早期診断、確定診断が得られない場合の対応について提案された。今後の検討課題とした。

小児の結節性多発動脈炎

小児の結節性多発動脈炎の治療指針は世界的にも明文化されていない。わが国では成人の治療を参考とするが、グルココルチコイド (GC) の副作用は小児に対し極めて重要な問題となるため、積極的に免疫抑制薬や GC 大量静注療法を用い、GC の早期減量を目指すことが推奨される¹⁰⁵⁾。

治療開始前に、病変が好発する臓器の評価をしっかりと行い、重症臓器障害の種類と重症度を考慮して治療

方針を決定する。結節性多発動脈炎と類似した病像を呈するアデノシンデアミナーゼ2 (ADA2) 欠損症などの遺伝子疾患の鑑別も治療方針が異なるため、忘れてはならない¹⁰⁶⁾。

さらに、高血圧下でのGCの使用は、可逆性後頭葉白質脳症による痙攣、高血圧性脳出血などを誘発する危険性があるため、降圧薬を併用し正常血圧を保つように留意する。また、小児では皮膚動脈炎も全身症状が強い症例、特に発熱を伴う皮膚動脈炎では再発が多く、GCの長期継続投与が必要となるため、臓器障害を伴わない結節性多発動脈炎に準ずる治療が必要である。

<寛解導入治療>

臓器障害を伴うPANではGC大量静注療法（メチルプレドニゾン 30 mg/kg：最大1 g、3日連続）を1～2クール後に静注シクロホスファミドパルス (IVCY) [シクロホスファミド (CY) 500～750 mg/m²/回 最大1 g] を3～4週間に1回、2～6回投与する。

GCの後療法はプレドニゾン (PSL) 0.8～1 mg/kg/日（最大30～40 mg/日）内服を開始し、同時にアザチオプリン (AZA) *1～2 mg/kg/日もしくはメトトレキサート (MTX) 10 mg/m²/週、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) 30～40 mg/kg/日（最大1,500～2,000 mg/日）(MTXとMMFは保険適用外)を開始し、GCを減量しIVCYの回数を減らすように心がける。

臓器障害を伴わない結節性多発動脈炎または発熱のみられる皮膚動脈炎ではPSL 0.5～1 mg/kg/日（最大30～40 mg/日）内服を開始し、症状の改善が得られない場合にはAZA* 1～2 mg/kg/日もしくはMTX 10 mg/m²/週などを併用する。

皮膚動脈炎に対して治療法は確立していないが、軽症には非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、循環改善薬が推奨される。

<寛解維持治療>

治療開始3～4週間後からPSLを5～10 mg/2～4週間で減量し、15 mg/日以後は2～2.5 mg/2～4週間で減量し、半年以内に2.5～5 mg/日もしくは中止を目指す。免疫抑制薬は最低2年間以上継続する。

<対症療法>

降圧薬はCa拮抗薬でコントロールできない場合、アンジオテンシンII受容体拮抗薬やACE阻害薬を追加する。その際には両側の腎動脈狭窄がある場合は、

レニン・アンジオテンシン系阻害薬は禁忌である。その他、虚血に対する循環改善薬として、抗凝固薬、血栓溶解薬、抗血小板薬、血管拡張薬などを併用する。

<予後>

結節性多発動脈炎の再発率は25～35%で、死亡率は4～12%であり、頻度は低いが重篤な消化器障害や中枢神経障害の合併がリスク因子である¹⁰⁷⁾。生命予後は比較的良好であるが、進行すると高血圧や壊死による四肢の切断、腎不全、症候性てんかんなど様々な重篤な後遺症が生じるため、早期治療が重要視される¹⁰⁸⁾。一方、皮膚動脈炎は、GCの内服なしに寛解に至る軽症例が多いが、GCとIVCYの治療にも抵抗する難渋例も存在する。発症時に発熱などの全身症状を合併する皮膚動脈炎と合併しない皮膚動脈炎と結節性多発動脈炎との比較検討では、発症時に発熱を伴う皮膚動脈炎の未寛解率および再発率が結節性多発動脈炎よりも高いとの報告もある¹⁰⁹⁾。

*：アザチオプリンの開始前にNUDT15遺伝子多型検査を行い、本剤の適応を判断すること。

文 献

- 105) Erden D, et al: Comparing polyarteritis nodosa in children and adults: a single center study, *Int J Rheum Dis*, 2017; 20: 1016-1022.
- 106) Karadag O, et al: Polyarteritis nodosa revisited: a review of historical approaches, subphenotypes and a research agenda, *Clin Exp Rheumatol*, 2018; 36 (Suppl 111): 135-142.
- 107) Ruperto N, et al: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterization, *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 790-797.
- 108) Falcini F, et al: Clinical overview and outcome in a cohort of children with polyarteritis nodosa, *Clin Exp Rheumatol*, 2014; 32 (3 Suppl 82): S134-S137.
- 109) Merlin E, et al: Long-term outcome of children with pediatric-onset cutaneous and visceral polyarteritis nodosa, *Joint Bone Spine*, 2015; 82: 251-257.

書籍『抗リン脂質抗体症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管炎の治療の手引き 2020』（編集：厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）難治性血管炎に関する調査研究、発行：診断と治療社）より結節性多発動脈炎の箇所を掲載した。

リベド様血管症 (livedoid vasculopathy)

定義と機序

リベド様血管症 (livedoid vasculopathy) は、両下肢に生じる網状の皮斑 (リベド) があり、しばしば紫斑や潰瘍が多発して萎縮性で白色調の星状の瘢痕, atrophie blanche (萎縮性瘢痕) を残すことが特徴である。本疾患概念に相当する下記に示すさまざまな疾患名があるが、本邦では、本ガイドライン委員会の前回の委員会である日本皮膚科学会血管炎・血管障害診療ガイドライン 2016 年改訂版においてリベド様血管症 (livedoid vasculopathy) として統一された。

疾患概念や病名の歴史的な変遷を紹介する。O'Leary らが、下肢に皮斑を有し、夏に足関節に反復する潰瘍を呈する女性例を 1944 年に報告したのが最初と思われる。Feldaker ら¹¹⁰⁾ は、O'Leary らの症例を含めた 12 例の女性例を livedo reticularis with summer ulcerations として 1955 年に報告した。しかし、男性例や夏期に限らず潰瘍を生じる症例もあることから、livedo reticularis with ulcerations と病名を変更して男女例を翌年に報告した¹¹¹⁾。Bard ら¹¹²⁾ は livedo vasculitis という病名を 1967 年に提唱したが、その病理組織像は血管内皮の増殖、内膜下のヒアリン化、および血栓であり、血管炎の像は認められなかった。さらに Winkelmann¹¹³⁾ は、本疾患の livedo は pseudolivedo だという理由から、1972 年に livedoid vasculitis: segmental hyalinizing vasculitis の病名に変更した。以上は米国における病名であるが、1998 年にイタリアの Papi ら¹¹⁴⁾ が、小血管の血管炎とは異なる病態だという観点から livedo vasculitis, atrophie blanche, painful purpuric ulcers with reticular pattern of the lower extremities を包括し、livedo vasculopathy という疾患名を提唱した。Papi らの論文を論評した米国の Jorizzol ら¹¹⁵⁾ は、同年に livedoid vasculopathy に病名を変更し、現在この病名で呼ばれることが最も多い。また、2013 年には 11 名の専門家の modified Delphi approach によるリベド様血管症の検討結果が報告された¹¹⁶⁾。そこでは、リベド様血管症は特発性または二次性に皮膚の小血管に血栓傾向を示す病態であるのに対して、atrophie blanche はある種の瘢痕の臨床形態を示すものであると区別された。そのうえで、リベド様血管症に関連して生じる atrophie blanche (リベド様血管症に包括される atrophie blanche) と慢性の静

脈不全にみられる atrophie blanche に分類することが提唱された。

疫学

推定発症率 1 人/10 万人、若年から中年に多く、男女比は 1:3 との報告がある¹¹⁷⁾。皮膚症状の好発部位に関しては、Hairston らによる 45 症例報告で、下腿 80%、足関節 66.7%、足 62.2% の頻度であった¹¹⁸⁾。また、潰瘍好発部位は足関節、次いで足背であった¹¹⁹⁾。

検査所見

凝固第 V 因子 Leiden 変異、第 II 因子 (プロトロンビン) G20210A 変異、プロテイン C・プロテイン S 活性低下、ループス抗凝固因子・抗カルジオリピン抗体などの抗リン脂質抗体陽性、ホモシステイン上昇、PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor-1) 上昇など凝固・線溶系反応の異常が指摘されている¹¹⁸⁾¹²⁰⁾。

組織学的所見は、壊死性血管炎像や白血球破碎性血管炎像がないことが前提である。従って、皮膚生検で壊死性血管炎像や白血球破碎性血管炎像が検出された際は、リベド様血管症が除外診断となる。早期病変では、真皮乳頭層から中層の血管腔内に血栓形成を認める。血管の増生や血管周囲性リンパ球浸潤もみられる¹²¹⁾。進行病変では、血管壁の肥厚とヒアリン化、血管内皮細胞の浮腫・変性・脱落・増殖がある。血管壁へのフィブリン沈着が、他の潰瘍の非特異的な沈着に比べて顕著である¹²¹⁾。古い病変では、真皮の線維化、拡張したリンパ管を伴う瘢痕形成、表皮の萎縮が認められる。直接蛍光抗体法では、血管壁に早期にはフィブリンの沈着、後期には免疫グロブリンや補体の沈着がみられる¹²²⁾が、これらは二次的なものであり、病態には直接関与しないと考えられている。

文献

- 110) Feldaker M, Hines EA Jr, Kierland RR: Livedo reticularis with summer ulcerations, *AMA Arch Derm*, 1955; 72: 31-42.
- 111) Feldaker M, Hines EA Jr, Kierland RR: Livedo reticularis with ulcerations, *Circulation*, 1956; 13: 196-216.
- 112) Bard JW, Winkelmann RK: Livedo vasculitis. Segmental hyalinizing vasculitis of the dermis, *Arch Dermatol*, 1967; 96: 489-499.
- 113) Winkelmann RK: Livedoid vasculitis (segmental hyalinizing vasculitis), *Jpn J Dermatol B*, 1972; 82: 84-89.
- 114) Papi M, Didona B, De Pita O, et al: Livedo vasculopathy vs small vessel cutaneous vasculitis: cytokine and plate-

- let P-selectin studies, *Arch Dermatol*, 1998; 134: 447-452.
- 115) Jorizzo JL: Livedoid vasculopathy: what is it?, *Arch Dermatol*, 1998; 134: 491-493.
- 116) Alavi A, Hafner J, Dutz JP, et al: Livedoid vasculopathy: an in-depth analysis using a modified Delphi approach, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69: 1033-1042.
- 117) Gonzalez-Santiago TM, Davis MD: Update of management of connective tissue diseases: livedoid vasculopathy, *Dermatol Ther*, 2012; 25: 183-194.
- 118) Hairston BR, Davis MD, Pittelkow MR, et al: Livedoid vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis, *Arch Dermatol*, 2006; 142: 1413-1418.
- 119) Amato L, Chiarini C, Berti S, et al: Idiopathic atrophie blanche, *Skinmed*, 2006; 5: 151-154.
- 120) Di Giacomo TB, Hussein TP, Souza DG, et al: Frequency of thrombophilia determinant factors in patients with livedoid vasculopathy and treatment with anticoagulant drugs-a prospective study, *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2010; 24: 1340-1346.
- 121) Criado PR, Rivitti EA, Sotto MN, et al: Livedoid vasculopathy: an intriguing cutaneous disease, *An Bras Dermatol*, 2011; 86: 961-977.
- 122) Shornick JK, Nicholes BK, Bergstresser PR, et al: Idiopathic atrophie blanche, *J Am Acad Dermatol*, 1983; 8: 792-798.

重要臨床課題の選択

広範囲に及ぶ皮膚症状、繰り返す皮膚潰瘍による疼痛、リベドや atrophie blanche が残存した外観的からの精神的苦痛、合併症としての関節痛・筋肉痛・末梢神経症状などから、quality of life (QOL) に大きな影響を与える。従って、その診断、治療、予防を検討することは临床上重要な課題である。

システマティックレビュー

文献検索

日本皮膚科学会皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン策定委員会内に設置された論文抽出チームが、論文抽出業務の中心を担った。当初は、システマティックレビューと診療ガイドライン作成の国際標準様式である GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) Working Group の手法を使用しようと計画した。しかし、病名が統一されていないこと、疾患概念もさまざまであることから、断念した。そこで、米国国立医学図書館 (National Library of Medicine ; NLM) の国立生物科学情報センター (National Center for Biotechnology Information ; NCBI) が提供する Pub Med を利用し、1998 年

1 月 1 日から 2019 年 11 月 21 日まで言語を問わず下記の検索式を用いて系統的な検索を実施した。

文献検索に使用した検索式

((livedo* [tiab] AND (vasculitis [mh] OR vasculi* [tiab] OR vasculo* [tiab])) AND (livedo reticularis [mh] OR livedo reticul* [tiab] OR livedo reticularis with summer ulceration [tiab] OR atrophie blanche [tiab])) AND (therapeutics [mh] OR therap* [tiab]) AND "1998/01/01" [PDAT] : "2019/11/21" [PDAT])

検索の結果と治療評価の基準

ランダム化比較試験 (Randomized controlled trial ; RCT) はなく、オープン試験などの観察研究、2 例以上の治療に関連した症例報告、ケースシリーズを対象とした、narrative review として作成した。複数の薬剤または治療を使用している報告は評価が難しいため、外用薬や鎮痛薬の併用以外は単一の治療のみの報告で検討した。

治療評価は、各文献の評価時点、評価時点が定まっていなければ治療中の症状の記載 (治療中止後の症状の変化は考慮しない) から、次のような基準で 3 群に分類し、各文末に括弧内で記載した。

寛解：潰瘍など活動性病変の完治

改善：潰瘍、疼痛、または紫斑の軽快

不変・再燃：症状不変、または治療中の再発や新たな病変の出現

抗凝固薬

リベド様血管症の治療として単剤で最も報告例が多いのは抗凝固薬で、52 例中 44 例 (84.6%) が寛解ないし改善で、残りの 8 例が不変・再燃であった。中でも、リバーロキサバンや低分子ヘパリンの報告が多い。

・リバーロキサバン (直接第 Xa 因子阻害経口薬)

多施設の単群非盲検での第 2 相試験の報告がある¹²³⁾。治療を開始した 25 例中、重篤な有害事象 (子宮内膜症を併発していた症例の月経痛) を呈した 1 例を含む 5 例が脱落した。疼痛 VAS (Visual analogue scale) 中央値は、ベースライン時の 65.0 (IQR 52.0~78.0) から 12 週間後には 6.0 (1.0~14.0) に減少した ($p < 0.0001$)。20 例中 6 例が低分子量ヘパリンによる追加治療を必要とした。治療関連の有害事象は 25 例中 6 例で計 8 件認められた (月経困難症 5 件、月経過多 1 件、呼吸困難 1 件、歯肉出血 1 件)。本ガイドラインの

効果判定基準では、14例が改善、6例が不変・再燃に該当すると考えられた（改善14例、不変・再燃6例）。

皮膚潰瘍を再発繰り返す4例にリバーロキサバンを投与したところ、いずれも数週間で疼痛や潰瘍が減少し、有害事象は特にみられなかったという報告がある（改善4例）¹²⁴⁾。

他の治療で難治な2例にリバーロキサバンが投与された。1例目は1週で痛みは消退、3カ月で潰瘍は治癒した。12カ月後に痛みや潰瘍はなく、リベドのみが残存していた。2例目は4カ月後までに潰瘍が完全に治癒し、9カ月後に痛みや潰瘍のない状態が続く、リベドのみが残存していた（寛解2例）¹²⁵⁾。

・低分子ヘパリン

フランス多施設26例の観察研究において、第一選択薬として低分子量ヘパリンによる抗凝固療法が14例と最も使用されて有効であり、最良の転帰と関連していた（寛解または改善14例）¹²⁶⁾。

34例の前向き観察研究において、低分子ヘパリンを使用した6例すべてにおいて1～4週で症状が軽快し、いずれも2～3カ月で一旦は寛解（1例はヘパリンに対する軽いアレルギーで中止）した。しかし、そのうちの1例で再燃がみられて治療が中止された（寛解5例、不変・再燃1例）¹²⁷⁾。

・ヘパリン

前述の34例の前向き観察研究の中で2例にヘパリンが投与された。いずれも1～2週で症状は軽快し、2カ月で寛解した（寛解が2例）¹²⁷⁾。

・ワルファリンカリウム

前述の34例の前向き観察研究の中で4例にワルファリンカリウムが投与された。いずれも1～3週で症状は軽快し、1～3カ月で寛解した。しかし、1例は再燃で治療を中断した（寛解3例、不変・再燃1例）¹²⁷⁾。

免疫グロブリン大量静注療法（intravenous immunoglobulin, IVIG）

9例（7例は他の治療に抵抗性）のオープン試験において、0.5 g/kgを2または3日間連日投与する免疫グロブリン大量静注療法を月1回、2から22サイクルまで施行した。紅斑、潰瘍、痛みからなる臨床スコアは全体として有意に低下した。著効がみられなかった1例を除き、治療終了時には潰瘍が消失していた。すべての症例で2サイクル後には痛みが消失していた（寛解8例、改善1例）。大きな副作用はみられていない¹²⁸⁾。

フランス多施設26例の観察研究において、既存の抗凝固療法や抗血小板療法に抵抗性の重症例8例に免疫グロブリン大量静注療法を施行したところ、1例は反応がなく、他の1例は初回投与時の副作用のために中止したが、他の6例では有効であった（寛解または改善6例）。治療中に1例は無菌性髄膜炎、もう1例は好中球減少症を呈した¹²⁶⁾。しかし、その後に6例は中止後再発し、そのうち2例は追加投与されている。

7例の後ろ向き研究において、月1回2～3クルールの免疫グロブリン大量静注療法（2 g/kg）を行ったところ、平均51.9カ月後の時点で紅斑、潰瘍、痛みの臨床スコアが有意に低下した（寛解または改善7例）¹²⁹⁾。1クルール後でもこれらのスコアは有意に改善しており、特に疼痛スコアが軽快した。1例は7年にわたって再発がみられていないが、6例は平均12.7カ月後に再発した。このうち2例は免疫グロブリン大量静注療法の再投与を必要としたが、残り4例は従来の治療でコントロール可能であった。

11例の後ろ向き研究において、4週ごとに大量免疫グロブリン静注療法（2 g/kg）を行ったところ、29回の疾患エピソードのうち3サイクル後にはactivity/severity scoreによる評価で59%、6クルール後には86%において潰瘍や痛みが寛解した。2回の疾患エピソードは、7または8サイクル後に寛解し、最終的に93%のエピソードが寛解した。特に痛みのスコアは、2サイクル後に80%で低下した（寛解または改善11例）¹³⁰⁾。

ステロイド

・ダナゾール（アナボリックステロイド）

4例に少量のダナゾール（200 mg/日）を投与（平均治療期間7.8カ月）したところ、全例で潰瘍の治癒と疼痛の減少がみられた¹³¹⁾。平均1.5週で疼痛は消失、新生は平均4週でなくなり、平均10.5週で潰瘍が完治した（寛解4例）。1例に月経不順がみられたが、中止で治癒した。

・副腎皮質ホルモン

単一施設の70例の後ろ向き研究において、プレドニゾロン（0.5 mg/kg/日）内服で寛解（2カ月以上の新生なし）した症例が3例みられた（寛解3例）¹³²⁾。

コルヒチン

単一施設の70例の後ろ向き研究において、コルヒチンが投与された。49例は寛解（2カ月以上の新生なし）が得られたが、そのうち55%は複数の治療の併用を必

要とした¹³²⁾。単剤で寛解した治療薬の中では、コルヒチン（1 mg/日）が10例と最も多かった（寛解10例）¹³²⁾。

アスピリン

2例のオープン試験で、アスピリン（900 mg/日）が投与された。1例目は6週後に疼痛が悪化し、潰瘍が減少したため partial response と評価された。2例目は6週後に疼痛が悪化し、潰瘍も増加したため no response と評価された（改善1例、不変・再燃1例）¹³³⁾。

ペントキシフィリン

単一施設の70例の後ろ向き研究において、ペントキシフィリンで寛解（2カ月以上の新生なし）した症例が3例みられた（寛解3例）¹³²⁾。

4例のペントキシフィリン投与のオープン試験で、1例のみが6週後に疼痛が消失して潰瘍が減少したため、good response と評価された。しかし、この症例は3週後に汎発性脱毛症がみられたため6週後に中止された。他の1例では6週後に中等度の痛みが持続したものの潰瘍は減少し、partial response と評価された。残りの2例は疼痛が不変ないし悪化、潰瘍数が増加して、no response と判定された（改善2例、不変・再燃2例）¹³³⁾。

PUVA

有痛性潰瘍を有する8例（4例は他の治療で改善せず）に内服PUVAを週に2、3回施行した。全症例で急速に新生の消失、有意な症状の消失、主病変の完治がみられ、それぞれの平均期間は3.6, 5.9, 10週であった¹³⁴⁾。特に副作用はみられなかった（寛解8例）。

再発性有痛性の潰瘍を有し、免疫抑制薬などの治療で明らかな効果がみられなかった4例に、それらの治療を中止したうえで内服PUVAを週2回（計43～96回）施行した¹³⁵⁾。特に副作用はなく、全例で潰瘍が完治した。うち1例は5カ月の経過観察期間中に再発していない。2例は治療中止後2～3カ月後に再発し、うち1例は再開により改善した。残りの1例は軽快したので、照射回数を減らした7カ月後に潰瘍の新生がみられた（寛解3例、不変・再燃1例）。

再発性有痛性潰瘍を呈する2例に内服PUVAを施行した。ステロイド内服など他治療に反応しなかった1例目は、週3回の内服PUVAを開始したところ、4週で潰瘍は癒治した¹³⁶⁾。しかし、中止後5カ月で再

燃したため、治療再開し3カ月後に治癒した。その後、治療中止後したが6カ月再発はない。2例目は、アスピリンやペントキシフィリンなどで効果がみられず、週3回の内服PUVAを開始した。3カ月後に治癒し、中止後3カ月で再発はない（寛解2例）。

高気圧酸素治療

8例に週5回高気圧酸素治療を施行した。2例は治療1回で下腿の疼痛が悪化し、他の治療を必要とした。平均4.9回で歩行再開と鎮痛薬を減らすことが可能であった。8症例すべての下腿潰瘍は平均3.4週で完治した（寛解8例）。6例では治療中止後に潰瘍の再発がみられたが、追加の高気圧酸素治療に反応した¹³⁷⁾。

抗凝固療法、抗血小板療法、ペントキシフィリンで効果がみられなかった2例に対する高気圧酸素治療の報告がある。1例目は週6日（6回）、計15回施行。3回後に疼痛が軽快し、15回で潰瘍は完治した。2例目も同じプロトコルを予定していたが、2回後に疼痛が軽快、7回後に2/3の潰瘍が治癒したため、その後の治療はなく2週後に完治した（寛解2例）¹³⁸⁾。

2症例の報告では、1例目は有痛性潰瘍が、ステロイド、アスピリン、ペントキシフィリンで難治であった。週6回の高気圧酸素治療を導入し、10回で疼痛が著明低下、25回で潰瘍が完治した。中止後も3カ月再発はない。2例目は有痛性潰瘍が、ステロイド、抗血小板剤、低分子ヘパリン、ペントキシフィリンで難治であった。週6回の高気圧酸素治療を導入し、17回で疼痛が完全消失、28回で潰瘍が完治、30回で中止後も6カ月再発はない（寛解2例）¹³⁹⁾。

文 献

- 123) Weishaupt C, Strölin A, Kahle B, et al: Anticoagulation with rivaroxaban for livedoid vasculopathy (RILIVA): a multicentre, single-arm, open-label, phase 2a, proof-of-concept trial, *Lancet Haematol*, 2016; 3: e72-e79.
- 124) Franco Marques G, Criado PR, Alves Batista Morita TC, Cajas García MS: The management of livedoid vasculopathy focused on direct oral anticoagulants (DOACs): four case reports successfully treated with rivaroxaban, *Int J Dermatol*, 2018; 57: 732-741.
- 125) Jiménez-Gallo D, Villegas-Romero I, Rodríguez-Mateos ME, Linares-Barrios M: Treatment of Livedoid Vasculopathy With Rivaroxaban: A Potential Use of New Oral Anticoagulants for Dermatologists, *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2018; 109: 278-281.
- 126) Gardette E, Moguelet P, Bouaziz JD, et al: Livedoid Vasculopathy: A French Observational Study Including

- Therapeutic Options, *Acta Derm Venereol*, 2018; 98: 842-847.
- 127) Di Giacomo TB, Hussein TP, Souza DG, Criado PR: Frequency of thrombophilia determinant factors in patients with livedoid vasculopathy and treatment with anticoagulant drugs—a prospective study, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010; 24: 1340-1346.
 - 128) Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, et al: Pulsed intravenous immunoglobulin therapy in livedoid vasculitis: an open trial evaluating 9 consecutive patients, *J Am Acad Dermatol*, 2004; 51: 574-579.
 - 129) Kim EJ, Yoon SY, Park HS, Yoon HS, Cho S: Pulsed intravenous immunoglobulin therapy in refractory ulcerated livedoid vasculopathy: seven cases and a literature review, *Dermatol Ther*, 2015; 28: 287-290.
 - 130) Monshi B, Posch C, Vujic I, et al: Efficacy of intravenous immunoglobulins in livedoid vasculopathy: long-term follow-up of 11 patients, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71: 738-744.
 - 131) Criado PR, de Souza Espinell DP, Valentef NS, Alavi A, Kirsner RS: Livedoid vasculopathy and high levels of lipoprotein (a): response to danazol, *Dermatol Ther*, 2015; 28: 248-253.
 - 132) Gan EY, Tang MB, Tan SH, Chua SH, Tan AW: A ten-year retrospective study on livedo vasculopathy in Asian patients, *Ann Acad Med Singap*, 2012; 41: 400-406.
 - 133) Lee SS, Ang P, Tan SH: Clinical profile and treatment outcome of livedoid vasculitis: a case series, *Ann Acad Med Singap*, 2003; 32: 835-839.
 - 134) Lee JH, Choi HJ, Kim SM, Hann SK, Park YK: Livedoid vasculitis responding to PUVA therapy, *Int J Dermatol*, 2001; 40: 153-157.
 - 135) Tuchinda C, Leenutaphong V, Sudtim S, Lim HW: Refractory livedoid vasculitis responding to PUVA: a report of four cases, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2005; 21: 154-156.
 - 136) Choi HJ, Hann SK: Livedo reticularis and livedoid vasculitis responding to PUVA therapy, *J Am Acad Dermatol*, 1999; 40: 204-207.
 - 137) Juan WH, Chan YS, Lee JC, et al: Livedoid vasculopathy: long-term follow-up results following hyperbaric oxygen therapy, *Br J Dermatol*, 2006; 154: 251-255.
 - 138) Yang CH, Ho HC, Chan YS, et al: Intractable livedoid vasculopathy successfully treated with hyperbaric oxygen, *Br J Dermatol*, 2003; 149: 647-652.
 - 139) Bhutani S, Verma R, Verghese G: Livedoid vasculopathy managed with hyperbaric oxygen therapy, *Med J Armed Forces India*, 2012; 68: 389-391.