

ANCA関連血管炎の活動性と臓器傷害の評価

湯村 和子 伊藤 千春

要 旨：ANCA関連血管炎は難治性疾患であるが、顕微鏡的多発血管炎が大多数を占めることなど、本邦における実態も少しずつ明らかになってきた。本疾患を早期に診断するためには、多彩な病態を知ることがまず必要である。疾患活動性は、どのような臓器がどの程度傷害されるかで評価できる。その評価法としてBVASは汎用されている。BVASは、欧州で使われることが多く、これらの国に多いWegener肉芽腫症の活動性評価の項目が多い。しかし、血管炎は全身多臓器を傷害する疾患であることはいまでもなく、その病態は多彩であり、諸外国での血管炎との相違も明らかにすることが重要である。(J Jpn Coll Angiol, 2009, 49: 63-74)

Key words: ANCA associated vasculitis, rapidly glomerulonephritis, microscopic vasculitis, Birmingham vasculitis activity score (BVAS), vasculitis damage index (VDI)

はじめに

ANCA関連血管炎(ANCA associated vasculitis: AAV)は難治性疾患であり、厚生労働省難治性疾患克服研究事業としても取り上げられてきた。尾崎班：難治性血管炎に関する調査研究(2002～2007年までの6年間)の中小型血管炎分科会では、本疾患の前向き治療研究を行うなど積極的に、本疾患の啓蒙を行い、早期発見、早期治療、治療法の確立、予後の改善に力を入れ、臓器および生命予後が改善されてきている。AAVにおいては多臓器に病変が及ぶこと、再発例がみられる等、徐々に周知されてきたが、疾患が多様性であり診断に苦慮することが多い。さらに、個々の症例における血管炎の活動性評価については、臨床や検査所見に基づいた臨床医の判断に委ねられることも多い。今後、本邦でのAAVを日常臨床において一定のルールに基づいた指標にて活動性や臓器障害を総合評価され、早期診断が求められる時代となった。

欧州を中心にBirmingham vasculitis activity score (BVAS)を用いて多臓器を傷害する血管炎の活動性評価がされている。本邦でもAAVをこのBVAS評価を用いて、諸外国との病態や活動性の相違をまず明らかにする

ことが重要と考える。

血管炎活動性評価の変遷

血管炎は、全身の血管に炎症と損傷による障害を来しうる疾患であり、あらゆる臓器について病変の有無を検索する必要がある。発症初期段階において、臓器の傷害を見逃すことで臓器機能不全に陥る可能性がある。例えば急速進行性腎炎のような腎障害の発見が遅れることで、維持透析導入に至ることも少なくない¹⁾。すなわち、全身の臓器障害の評価を早期に適切に行うことが最も重要な課題である。血管炎活動性評価は、典型的臨床像を呈する例だけではなく、非典型的な経過をたどる症例においてもその病像把握に有用と考えられる。

本疾患の歴史は、抗好中球細胞質抗体(ANCA)の発見に始まる。血管炎の活動性評価は1988年にGuillevinらが、年齢、腹部症状等の有無により、生命予後評価を行ったことに端を発する²⁾。その後、臨床項目として、蛋白尿のほか、腎機能、心、消化管、中枢神経の障害の5項目(five factor score; FFS)が挙げられ、予後予測に有用とされた^{3,4)}。しかし、項目が少なく、簡便であるが、正確性に欠けるという欠点があった。Groningen index

は、1990年にWegener肉芽腫症(WG)に対して設定された指標である。疾患特異的であり、その包括的、細目にわたる評価が、診断には有用とされてきたが、やや煩雑であり、連続的な評価には向いていない⁵⁾。同じくWGの指標とされるdisease extent index(DEI)は、11項目によって疾患活動性、臓器障害度を評価する指標で、長期予後によく反映するとされる⁶⁾。また、全身性血管炎研究国際ネットワークが2001年にBVASをWG向けに改訂し(BVAS/WG)使用されてきたが、WGに限定的で一般的な血管炎には応用できないため、普及していない⁷⁾。

ボルチモアのグループがvisual analogue scaleを用いたvasculitis activity index(VAI)を1999年に提唱したが、バイアスの影響が大きく、汎用されていない⁸⁾。一方、BVASは、1994年にLuqmaniらによって発表され、今日最も使用される頻度の高い指標である⁹⁾。BVASは血管炎の主要症候に基づいて評価項目が設定されており、比較的簡便で実用的な指標となっている。病態の把握、治療決定、血管炎のスクリーニング、臨床試験での評価に使用できると考える。BVASのオリジナル版は、1997年にEuropean Vasculitis Study Group(EUVAS)によって改訂され¹⁰⁾、さらに、BVAS2003として改正されている(**Table 1, 2, 3**)。詳細については後述する。

血管炎自体や、長期にわたる副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬投与により、慢性的な臓器障害が生じる。慢性臓器障害とは、免疫抑制によっては治癒、軽快しない、瘢痕形成による機能的障害を指す。これらの管理は、時として活動性血管炎の治療よりも難渋することがある。米国国立衛生研究所(National Institutes of Health: NIH)の報告では、WG患者の86%が血管炎自体による永続的な障害を有し、また42%が治療起因となった障害を有するとされる。慢性障害には、腎不全、肺機能障害、難聴等が含まれる。これらの慢性障害を評価するために、vasculitis damage index(VDI)が定められた(**Table 4**)^{11, 12)}。VDIもBVASと同様に、11臓器の64項目が設定され、3カ月以上続く、不可逆性病変として定義されている。例えば腎障害は透析導入になり維持透析になれば障害は存続することになる。病初期には活動性病変と区別が難しい症候に遭遇するであろうが、VDIの付記事項としては記載されていないものの、「治療に反応しない、永続的な障害」と理解すればよい。障害度は予後に関係する。しかし、生命予後は異なる場合も多い。生命予後は、治療による免疫抑制とも関連した感染も多いからであ

る。VDIは治療によっても固定化した障害を評価しているが、感染に関する評価は明らかではない。

なお、従来関節リウマチ症例の、身体的、精神的機能評価に使用されていた、short-form 36(SF-36)¹³⁾は今日でもさまざまな疾患のquality of lifeを評価するのに頻用されている。海外でのWG症例の臨床研究での使用が散見されるが、本邦で多いと考えられる顕微鏡的多発血管炎(MPA)での臨床研究では使用されていない。BVAS2003の評価トレーニングマニュアルの中では、SF-36は患者本人によって記入されるべきとなっており、高齢者の多いMPA症例においては、一般的使用が難しいと思われる。

なお、BVAS2003、BVAS/WG、VDI、FFSは、米国の稀少疾患臨床研究ネットワーク(RCDRN)の血管炎臨床研究協会(VCRC)のインターネットサイトより入手可能である¹⁴⁾(<http://rarediseasesnetwork.epi.usf.edu/vcrr/investigators/outcomes/index.htm>)。

BVASとVDI¹⁵⁾

先述したように、2回の改変を経て、BVAS originalの項目中の4つが削除され、さらに、眼科等の専門医が、血管炎症例において出現頻度が高いと判断された7項目が新たに設定され、9臓器、計66項目に臨床の重要度を考慮に入れた、任意の点数が割り当てられ総点63点を最高点としている。具体的にはBVAS original, generalの項目の、① 38.5℃以上/以下の発熱を、点数を2/1点で分けていたのを、38.0℃以上で2点に統一した。② malaiseの項を削除した、③ 2kg超過/1~2kgの体重減少を3/2点で分けていたのを、2kg以上で2点とした、などであるが、他の項目改訂点については省略する。

BVAS original ではいずれの徴候も4週間以内の出現の有無で、点数を付けたが、軽度あるいは断続的な血管炎症候の発現は、通常治療法の変更、強化までは必要ない場合もあることから、4週間前後の変化の重要性が低くなり、1997年の改変¹¹⁾ではBVAS.1(initial form)とBVAS.2(follow up form)の二つの評価がなされるようになった。この改訂版ではさらに、それぞれのformで、数週間に発現した症候の有無をチェックする欄があり、混乱を招きやすいということで、BVAS2003ではBVAS.2が削除され、一つのformで、観察時点の症候の有無を記載、加点をしていくこととなった。さらに4週以前に既に出現していたと考えられる症候に対して、BVAS originalで忠実に記録を付けると、その症候は評価

Table 1 BVAS2003

	なし	活動性病変		なし	活動性病変
1. 一般状態	<input type="checkbox"/>		6. 心血管	<input type="checkbox"/>	
筋肉痛		<input type="radio"/>	脈の欠如		<input type="radio"/>
関節痛あるいは関節炎		<input type="radio"/>	弁膜疾患		<input type="radio"/>
38.0℃以上の発熱		<input type="radio"/>	心外膜炎		<input type="radio"/>
2kg以上の体重減少		<input type="radio"/>	虚血性の胸痛		<input type="radio"/>
2. 皮膚	<input type="checkbox"/>		心筋症		<input type="radio"/>
梗塞		<input type="radio"/>	うっ血性心不全		<input type="radio"/>
紫斑		<input type="radio"/>	7. 腹部	<input type="checkbox"/>	
潰瘍		<input type="radio"/>	腹膜炎		<input type="radio"/>
壊疽		<input type="radio"/>	血性下痢便		<input type="radio"/>
他の皮膚血管炎		<input type="radio"/>	虚血性の腹痛		<input type="radio"/>
3. 粘膜/眼	<input type="checkbox"/>		8. 腎	<input type="checkbox"/>	
口腔潰瘍/肉芽腫		<input type="radio"/>	高血圧		<input type="radio"/>
陰部潰瘍		<input type="radio"/>	蛋白尿> 1+		<input type="radio"/>
付属器炎		<input type="radio"/>	血尿> 10rbc/hpf		<input type="radio"/>
著明な眼球突出		<input type="radio"/>	血清クレアチニン125~249 μmol/l		<input type="radio"/>
上強膜炎		<input type="radio"/>	血清クレアチニン250~499 μmol/l		<input type="radio"/>
結膜炎/眼瞼炎/角膜炎		<input type="radio"/>	血清クレアチニン≥500 μmol/l		<input type="radio"/>
霧視		<input type="radio"/>	30%超の血清クレアチニン値の上昇あるいは		<input type="radio"/>
突然の視力喪失		<input type="radio"/>	25%超のクレアチニンクリアランスの低下		<input type="radio"/>
ぶどう膜炎		<input type="radio"/>	9. 神経	<input type="checkbox"/>	
網膜血管炎/網膜血栓/網膜滲出/網膜出血		<input type="radio"/>	頭痛		<input type="radio"/>
4. 耳鼻咽喉	<input type="checkbox"/>		髄膜炎		<input type="radio"/>
血性鼻汁/鼻垢/潰瘍かつ/または肉芽腫		<input type="radio"/>	器質的病変に基づく認知障害		<input type="radio"/>
副鼻腔病変		<input type="radio"/>	痙攣(高血圧性脳症ではない)		<input type="radio"/>
声門下狭窄		<input type="radio"/>	脳卒中		<input type="radio"/>
伝音性難聴		<input type="radio"/>	脊髄病変		<input type="radio"/>
感音性難聴		<input type="radio"/>	脳神経麻痺		<input type="radio"/>
5. 胸部	<input type="checkbox"/>		感覚末梢神経障害		<input type="radio"/>
喘鳴		<input type="radio"/>	運動性多発単神経炎		<input type="radio"/>
結節または空洞		<input type="radio"/>	10. その他	<input type="checkbox"/>	
胸水貯留/胸膜炎		<input type="radio"/>	持続性血管炎病態限定		
浸潤影		<input type="radio"/>	上記のすべての症候が、新規/悪化		
気管支内病変		<input type="radio"/>	ではなく、低侵襲/持続性のとき		
多量の血痰/肺泡出血		<input type="radio"/>	のみチェック		
呼吸不全		<input type="radio"/>			

: 病変が活動性病態によると考えられる場合のみ, チェックする[慢性障害と考えられる場合はvasculitis damage index(VDI)を使用する]. 臓器に異常がない場合は, それぞれの臓器項目の「なし」にチェックする. : 記録されているすべての病変が, くすぶり型/低侵襲型/断続型で, 新規/悪化の症候がない場合は, 右下端の四角にチェックする.
 出典: 伊藤千春, 湯村和子: ANCA関連血管炎の評価法においてBVASの意義と問題点. リウマチ科, 2008, 40: 17-25.

Table 2 BVAS2003加点表および注釈(一部改)

		BVAS持続	BVAS新規/悪化
1. 一般状態	最大点数	2	3
筋肉痛	筋肉の痛み	1	1
関節痛あるいは関節炎	関節の痛みあるいは関節炎	1	1
38.0℃以上の発熱	口腔/腋窩での測定, 直腸温では0.5℃上昇	2	2
2kg以上の体重減少	食事制限によらない, 前回測定時あるいは4週間以内に比較して2kg以上の体重減少(脱水ではない)	2	2
2. 皮膚	最大点数	3	6
梗塞	組織壊死あるいは線状出血	1	2
紫斑	点状出血(小赤色斑点), 触知できる紫斑, 皮膚出血斑, 粘膜内出血(外傷ではない)	1	2
潰瘍	皮膚表面の開放有痛性病変	1	4
壊疽	高度の組織壊死(手指など)	2	6
他の皮膚血管炎	網状皮斑, 皮下結節, 結節性紅斑など	1	2
3. 粘膜/眼	最大点数	3	6
口腔潰瘍/肉芽腫	アフタ性口内炎, 深部潰瘍かつ/または蕁状の歯肉肥厚, ただしSLEと感染を除外する	1	2
陰部潰瘍	外陰, 会陰部の潰瘍, ただし感染を除外する	1	1
付属器炎	唾液腺(食後の広範軟性腫脹ではない)あるいは涙腺炎, 感染などの他の要因を除外する. 専門医の診断が必要	2	4
著明な眼球突出	眼窩内の著明な炎症による眼球突出, 片側なら健側と比べ2mmの差があること, 外眼筋炎による複視も合併することあり, 進行性の近視も眼球突出の兆候である(最高視力で評価)	2	4
上強膜炎	強膜の炎症(専門医の診断が必要). 羞明も前兆となる	1	2
結膜炎/眼瞼炎/角膜炎	結膜の炎症(感染を除外, 同じく充血の原因となる, ぶどう膜炎を除外, 乾燥性結膜炎は活動性血管炎の症候ではないので除外)(専門医の診断は通常必要ない)/眼瞼の炎症, 他の要因(外傷, 感染)を除外, 専門医の判断は必要ない/専門医の診断による, 中心部または周辺部角膜の炎症	1	1
霧視	以前あるいは基準となる視力を基に, 最高視力を改めて測定, より精密な検査には専門医の診察が必要	2	3
突然の視力喪失	眼科医の診察が必要な, 突然の視力喪失	2	6
ぶどう膜炎	眼科医によって確認される, ぶどう膜(虹彩, 毛様体, 脈絡膜)の炎症	2	6
網膜血管炎	専門医の診察または蛍光眼底造影で確認される網膜血管鞘形成	2	6
網膜血栓	網膜動静脈血管閉塞	2	6
網膜滲出	眼底検査によって観察される網膜軟性斑(硬性斑は除外)	2	6
網膜出血	眼圧検査によって観察される, 網膜出血	2	6
4. 耳鼻咽喉	最大点数	3	6
血性鼻汁/鼻垢/潰瘍かつ/または肉芽腫	血性, 粘液膿性, 鼻汁/鼻閉をきたす, 淡明あるいは, こげ茶色の鼻垢/鼻鏡によって観察される鼻の潰瘍かつ/または肉芽腫	3	6
副鼻腔病変	画像所見(CT, MRI, X線)において異常像を通常伴う, 副鼻腔の圧痛, 疼痛	1	2

		BVAS持続	BVAS新規／悪化
声門下狭窄	喉頭鏡によって観察される、声門下の炎症、狭窄による喘鳴、嘔声	3	6
伝音性難聴	耳鏡かつ／または音叉かつ／または聴力検査によって確認される、中耳病変が原因の聴力喪失	1	3
感音性難聴	聴力検査によって確認される、聴神経あるいは蝸牛の障害	2	6
5. 胸部	最大点数	3	6
喘鳴	身体所見上の喘鳴	1	2
結節または空洞	胸部X線によって認められる新規の病変		3
胸水貯留／胸膜炎	臨床的に評価される胸膜痛かつ／または胸膜摩擦音、あるいは画像上認められる新規の胸水、他の要因(感染、悪性腫瘍など)は除外	2	4
浸潤影	胸部X線、CTスキャンによって同定、他の要因(感染)は除外	2	4
気管支内病変	気管支内の偽腫瘍または潰瘍性病変、感染や悪性腫瘍は除外	2	4
多量の血痰／肺胞出血	注：平滑な狭窄病変はVDIに該当；声門下病変は耳鼻咽喉の項に記録 移動性の肺浸潤影を伴う多量の肺出血； 他の出血の要因は除外	4	6
呼吸不全	人工換気が必要な呼吸苦	4	6
6. 心血管	最大点数	3	6
脈の欠如	あらゆる血管における脈の消失； 四肢の喪失のおそれのある脈の喪失を含む	1	4
弁膜疾患	聴診上、あるいは心エコー上認められる、 大動脈、僧帽、肺動脈弁の異常	2	4
心外膜炎	心膜痛かつ／または、聴診上認められる心膜摩擦音	1	3
虚血性の胸痛	心筋梗塞あるいは狭心症につながるような、 典型的な胸痛の病変、よりありふれた原因(動脈硬化)も考慮	2	4
心筋症	心エコーにおいて確認される、 著明な心室壁運動の障害	3	6
うっ血性心不全	病歴あるいは臨床評価による、心不全	3	6
7. 腹部	最大点数	4	9
腹膜炎	小腸、虫垂、胆嚢などの穿孔／梗塞による腹膜炎／ 腹膜炎による急激な腹痛、あるいは放射線診断／ 外科手術／上昇するアミラーゼによって確認される膵炎	3	9
血性下痢便	新規の発症；炎症性腸疾患と感染を除外	3	9
虚血性の腹痛	画像的診断あるいは外科手術によって確認できる、 虚血に典型的徴候をあわせもった強度の腹痛で、 血管炎に特徴的な動脈瘤や異常血管像を伴う	2	6
8. 腎	最大点数	6	12
高血圧	拡張期血圧>95、促進的かどうか、網膜変化を 伴うかどうかは問わない	1	4
蛋白尿>1+	新尿で、1+超；0.2g／日超、感染を除外	2	4
血尿>10rbc/hpf	強拡大視野で赤血球10個以上、尿路感染や 尿路結石を除外	3	6
血清クレアチニン 125~249 μmol/l	初診時のみ血清クレアチニン125~249 μmol/l	2	4

ANCA関連血管炎の活動性と臓器傷害の評価

		BVAS持続	BVAS新規/悪化
血清クレアチニン 250~499 μ mol/l	初診時のみ血清クレアチニン250~499 μ mol/l	3	6
血清クレアチニン \geq 500 μ mol/l	初診時のみ血清クレアチニン \geq 500 μ mol/l	4	8
30%超の血清クレアチニン 値の上昇あるいは25%超の クレアチニンクリアランスの低下	活動性血管炎による、著しい腎機能の低下		6
9. 神経	最大点数	6	9
頭痛	新規の習慣化していない、持続性の頭痛	1	1
髄膜炎	炎症性の髄膜炎による、後部硬直を伴う強度の 頭痛、感染、出血を除外	1	3
器質性病変に基づく認知障害	代謝、精神、薬剤性、中毒性の要因のない、見当識、 記憶などの高次機能障害	1	3
痙攣(高血圧性脳症ではない)	脳内発作性電気放電、および強直性、常同運動、 行動変化を含む特徴的身体異常	3	9
脳卒中	麻痺、筋力低下など、巣症状の原因となる、 脳血管障害、他の原因による(動脈硬化など)	3	9
脊髄病変	脳卒中発作の鑑別に神経内科専門医の診察も必要 括約筋機能失調(直腸、膀胱)、下肢の筋力低下、 感覚脱失(通常感覚異常高位を確認できる)を伴う、 横断性脊髄炎	3	9
脳神経麻痺	顔面神経麻痺、再発性神経麻痺、動眼神経麻痺、 感音性難聴、炎症による眼症状を除く	3	6
感覚末梢神経障害	手袋・靴下型感覚脱失の原因となる感覚神経障害、 他の要因(特発性、代謝性、ビタミン欠乏、感染、 中毒、遺伝性)を除く	3	6
運動性多発単神経炎	多くの末梢神経の同時性神経炎で、運動障害が ある場合のみ加算、他の要因(糖尿病、 サルコイドーシス、腫瘍性、アミロイドーシス)を除外	3	9
10. その他	活動性血管炎の他の徴候を記載		

一般原則：症候が活動性血管炎によると考えられる場合のみ加点し、事前に他の要因(感染、高血圧など)を除外すること。症候が、活動性血管炎によると考えられる場合、所定の欄に加点する。それぞれの項目において、これらの原則にあてはめていくことが重要である。すべての症候が活動性血管炎(新規あるいは悪化ではなく)の場合、「持続性血管炎病態」にチェックする。なんらかの異常が、新規あるいは悪化の場合は、「持続性血管炎病態」にはチェックしない。異常が新規に出現、あるいは悪化した際には、より多くの情報を入手すること(専門医の診察、あるいは追加の検査により)。多くの症例においては、診察時にすべての項目のチェックが可能であるが、ある項目については、より多くの情報が必要なこともある。情報が入手できるまでは、項目欄を空欄とし、情報入手後、欄に記入する。たとえば、Wegener症候群の症例で、新規発症の喘鳴の訴えがあるとき、その症候が活動性か否かを確認するため、耳鼻咽喉科専門医に診察依頼する。血清クレアチニン125、250、500 μ mol/lはそれぞれ、1.41、2.83、5.66mg/dlに相当する。
出典：伊藤千春、湯村和子：ANCA関連血管炎の評価法においてBVASの意義と問題点。リウマチ科、2008、40：17-25。

Table 3 Vascular damage index (VDI)

	あり	なし		あり	なし
I. 筋骨格		<input type="checkbox"/>	VII. 消化器		<input type="checkbox"/>
1. 明らかな筋萎縮, 筋力低下	<input type="radio"/>		1. 腸管梗塞/腸管切除後	<input type="radio"/>	
2. 変形または骨ビランを伴った関節炎	<input type="radio"/>		2. 腸間膜動脈循環不全/睪炎	<input type="radio"/>	
3. 骨粗鬆症/脊椎圧迫骨折	<input type="radio"/>		3. 慢性腹膜炎	<input type="radio"/>	
4. 無腐性骨壊死	<input type="radio"/>		4. 食道狭窄/上部消化管の手術	<input type="radio"/>	
5. 骨髄炎	<input type="radio"/>		VIII. 末梢循環		<input type="checkbox"/>
II. 皮膚症状		<input type="checkbox"/>	1. 1肢における脈の欠損	<input type="radio"/>	
1. 脱毛			2. 1肢における2回目の脈の欠損	<input type="radio"/>	
2. 皮膚潰瘍	<input type="radio"/>		3. 2肢以上の脈の欠損	<input type="radio"/>	
3. 口腔潰瘍	<input type="radio"/>		4. 大血管の狭窄	<input type="radio"/>	
III. 耳鼻咽喉		<input type="checkbox"/>	5. 3カ月超続く間欠性跛行	<input type="radio"/>	
1. 難聴	<input type="radio"/>		6. 静脈血栓症	<input type="radio"/>	
2. 鼻閉/慢性鼻汁分泌	<input type="radio"/>		7. 小さな部位の組織欠損	<input type="radio"/>	
3. 鞍鼻/鼻中隔穿孔	<input type="radio"/>		8. 大きな部位の組織欠損	<input type="radio"/>	
4. 慢性副鼻腔炎/X線による骨破壊所見	<input type="radio"/>		9. 2回目の大きな部位の組織欠損	<input type="radio"/>	
5. 声門狭窄(未手術)	<input type="radio"/>		IX. 眼		<input type="checkbox"/>
6. 声門狭窄(手術後)	<input type="radio"/>		1. 白内障	<input type="radio"/>	
IV. 呼吸器		<input type="checkbox"/>	2. 網膜病変	<input type="radio"/>	
1. 肺高血圧	<input type="radio"/>		3. 視神経萎縮	<input type="radio"/>	
2. 肺線維症	<input type="radio"/>		4. 視力低下・複視	<input type="radio"/>	
3. 胸膜線維化	<input type="radio"/>		5. 1眼の失明	<input type="radio"/>	
4. 肺梗塞	<input type="radio"/>		6. もう1眼の失明	<input type="radio"/>	
5. 慢性気管支喘息	<input type="radio"/>		7. 眼窩の破壊	<input type="radio"/>	
6. 慢性呼吸不全	<input type="radio"/>		X. 精神神経		<input type="checkbox"/>
7. 呼吸機能異常	<input type="radio"/>		1. 認知障害	<input type="radio"/>	
V. 循環器		<input type="checkbox"/>	2. 主要精神障害	<input type="radio"/>	
1. 狭心症/冠動脈バイパス術後	<input type="radio"/>		3. 痙攣	<input type="radio"/>	
2. 陳旧性心筋梗塞	<input type="radio"/>		4. 脳血管障害	<input type="radio"/>	
3. 2度目の心筋梗塞	<input type="radio"/>		5. 2回目の脳血管障害	<input type="radio"/>	
4. 心筋症	<input type="radio"/>		6. 脳神経障害	<input type="radio"/>	
5. 心弁膜異常	<input type="radio"/>		7. 末梢神経障害	<input type="radio"/>	
6. 3カ月以上続く心外膜炎 あるいは心外膜切除後	<input type="radio"/>		8. 横断性脊髄障害	<input type="radio"/>	
7. 高血圧; 拡張期血圧95mmHg または降圧薬内服	<input type="radio"/>		XI. その他		<input type="checkbox"/>
VI. 腎		<input type="checkbox"/>	1. 性腺障害	<input type="radio"/>	
1. 予測または実測の 糸球体濾過率(GFR)が50%以下	<input type="radio"/>		2. 骨髄障害	<input type="radio"/>	
2. 蛋白尿0.5g/日以上	<input type="radio"/>		3. 糖尿病	<input type="radio"/>	
3. 腎不全末期	<input type="radio"/>		4. 薬剤性膀胱炎	<input type="radio"/>	
			5. 悪性腫瘍	<input type="radio"/>	
			XII. その他		<input type="radio"/>
			合計		

VDIは血管炎初発時から生じている臓器障害の記録集である。血管炎症例では血管炎が進展する前にしばしば合併症を伴うことが多いが、その合併症については加点をしない。活動性病変については、Birmingham vasculitis activity score (BVAS)を用いて記録する。血管炎初発時より3カ月以上経過し、かつ、初発時より臓器障害が進展あるいは悪化していない限りは、VDI点数は通常0点となる。

出典：伊藤千春，湯村和子：ANCA関連血管炎の評価法においてBVASの意義と問題点。リウマチ科，2008，40：17-25。

Based on: Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA et al: Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. Arthritis Rheum, 1997, 40: 371-380.

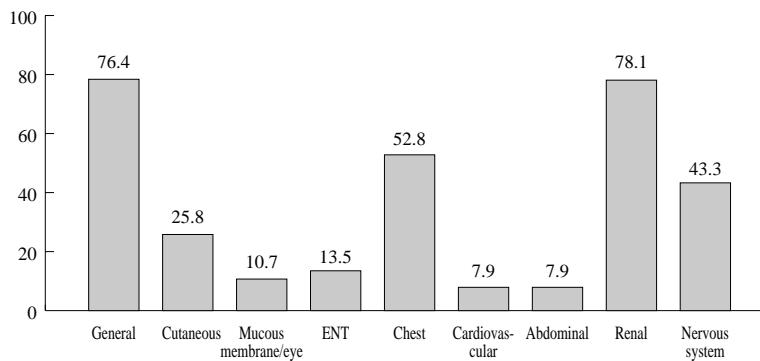


Figure 1 The occurring frequency of clinical condition judged by BVAS (9 organ) of MPO-ANCA positive vasculitis in Japan (n = 178).

出典：厚労省難治性疾患克服研究事業
難治性血管炎に関する調査研究
平成18年度総括・分担研究報告書、
2007, 92.
日本語はOrgan Damage(臓器傷害).

をされないこととなり、実用性の面でも問題が残っていたが、この点に関してはBVAS2003で修正されている。BVAS2003が普及することで、早期診断が可能な症例が多くなる可能性があり、血管炎の評価のみならず、病態把握にも有用と考えられる。VCRCのサイトからは、BVAS2003の評価トレーニングマニュアルも入手できる。BVAS2003の原文を参照すると気づくのが、馴染みのない医学英語が散見されることである。Peritonism(腹膜炎)という単語は少なくとも、本邦では使用される機会ほとんどない。このマニュアルの中でもperitonismに関しては、「腹膜炎と推測される症候の記述用語」とされ、両者の区別は難しい。

一方、上述したように、AAVにおいてはさまざまな合併症を有する症例が多いが、初期治療としてどのような治療が適切か十分に吟味する必要がある。結核の既往やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)を保有している例も多く、強い免疫抑制がこれらの重篤な感染症の再発を招くことがある。AAV寛解までの必要最低限の治療を見出す必要があるが、一応の治療指針はあるものの用量設定、減量の方法などは経験的に決められていることが多い。BVASを利用することで、寛解までに至る経過をより定量的に把握でき、今後合併症を有するAAV症例の治療選択の際に、BVASで示された臨床経過を参考にすることもできる。後遺症の程度をより少なくする治療法の開発を目的とする場合は、VDI等の慢性臓器障害度の評価基準を用いることになる。

また、このマニュアルではBVASのほかにも、VDIによる評価法についても詳しく言及されている。限られた診察時間の中で、これらの評価を逐一行うことは難しいと

思われるが、ポイントを押さえることで、所要時間短縮を図れる可能性は残されている。トレーニングすることにより、容易な活動性評価法として普及する可能性があるこのマニュアルでは、BVASの一部の項目、VDIの全項目についてはナースプラクティショナーによって評価できるとされる。

本邦における血管炎の特徴とBVASの活用

BVASでは9項目の臓器の障害に分け、各疾患項目ごとmaximum scoreを決め、どんなに各項目の点数が高くても、総点数が63点になるように配点されている。この配点が適切であるかも問題があるが、欧州では、血管炎のなかでWGの頻度が高く、この疾患に焦点を置いた活動性評価であると感じる。BVASの項目は臨床病態でscoreをつけていることが多いが、腎の項目のように検査所見でscoreをつけている場合もある。BVAS2003でも腎での項目は総点数が12点と他の項目に比して高く、血清クレアチニン値の上昇が著しいだけでも12点となる。血尿でも、赤血球を1視野10個以上認めていたり、尿蛋白が1日0.2g以上出現していても10点であり、腎検査所見を重要視していることが分かる。他の項目は、ほとんどが症状、徴候であるが、腎に関しては、腎障害が発症しても自覚症状に乏しいことによるかもしれない。BVAS originalでは、4週間以内にその病態や検査異常が新たに起こらないと評価できなかった。4週間以内(new)の早期に診断がつかないことも多くある。腎臓の項目で評価されている血清クレアチニンの上昇も緩やかで4週間以内では、点数がつかなかったが、数カ月前から緩やかな上昇も認める場合もあり、BVAS2003では点数(persistent)

に入れることができる。この活動性評価が普及すると診断が早くなる可能性が高い(血管炎の早期診断)。

本邦での9項目の発症頻度をみてみると、Fig. 1のようになる。全身症状、腎徴候が最も頻度が高い。さらに、胸部、つまり呼吸器科の症状や検査異常も多く、神経、主に末梢神経障害の出現が多いことが分かる¹⁶⁾。

本邦においては、PR3-ANCA陽性のWGの患者は少なく、MPO-ANCA陽性のMPAの頻度が高い。このBVASを普及させ、血管炎の活動性を評価することは、病態の違いを明確にすることができるとともに、診療に当たる医師が、血管炎の多彩な病態の存在を知るうえでも重要である。と同時に、本邦でMPAが多いことを諸外国に認識してもらうためにも共通した活動性の評価基準を用いて報告しなければならない。

血管炎活動性評価の意義

AAVを含む血管炎初期治療後の長期観察では、多くの症例で長期間の治療が続けられているにもかかわらず、完全寛解に至っていないことが報告されている¹⁷⁾。くすぶり(smoldering)という表現がなされ、定期的な注意深い観察が必要となる。一方、Arkinの組織的分類上での癒痕期における臓器虚血、感染、免疫抑制薬等の薬物、高血圧などの二次的疾患の合併等、さまざまな原因により臓器障害が増悪し、血管炎の活動性の評価が、臓器障害の原因鑑別に必要となる場面も多く経験する。

血管炎での疾患活動性の定義について普遍的なものはなく、多くの臨床介入試験で、臨床医の主観的、定量性に欠ける基準が使用されてきた経緯がある。病期によっては、ある基準に当てはめようとする一方で、正しい評価や判断が妨げられ、実地医療でこれらの基準が汎用されていない理由の一つとなっていると考えられる。

血管炎活動期の病像は、病態生理的、病理学的、血清学的、臨床的にそれぞれの捉え方がある。病初期および再燃期は活動期に該当し、寛解期は無症候期と解釈されるが、臨床的に一旦寛解期に入ったと考えられる症例でも、感染などを契機に血管炎が再燃したとすると、寛解期というよりは、再燃準備状態にあったと考えるべきであろう。そもそも活動期、寛解、再燃という言葉は臨床的用語として解釈され、その定義には限界があり、活動性評価はごく表面的な見方でしかできないと考えられる。ANCAが定量されるようになり、AAVの診断、病勢予測は比較的平易となったが、ANCAが高値持続例も必

ずしも活動性を反映していない。また、多数の血管炎症例を長期に観察すると、経過中に突然の再燃で致死的となりうる例も経験しうる。Kümpersらはleptinやghrelinで疾患活動性との関係を、BVASを用いて示している¹⁸⁾。今後、血管炎の病勢を反映するマーカーの開発が必要であろう。

これまでAAVでの特異的な疾患活動性評価基準は定められていないので、これまで提唱されている全身性血管炎での活動性評価基準の役割は、① 教育的見地に基づく利用法：全身性血管炎の症例経験が浅い臨床医にとって、血管炎の代表的症候を把握しておくことは、プライマリケアを行ううえで非常に重要なこととされる。血管炎活動性評価基準の項目は、血管炎症例の治療に当たる機会が多い専門医のコンセンサスが得られているものであり、それぞれの症候を的確に血管炎と結びつけ、一元的に理解することは、早期発見、早期治療に結びつくものと考えてよいだろう。② 病態把握のための指標と活動性評価：血管炎の活動性と予後の関連については、これまでも多くの報告がなされ、評価にはBVASが汎用されている。また、多忙な実地医療のなかで、血管炎の活動性を各項目において定期的に評価していくことは、合併症が多岐にわたる症例においては、特に重要と考えられる。高齢者、特に中枢神経障害合併例においては、自覚症状が軽度に留まる例や、症候の訴えがないこともあり、一定の評価項目を設けたうえで定期的に診察に臨むことが、再燃の徴候の早期発見につながると考えられる。③ 治療評価のための指標：AAVに対する治療として、副腎皮質ステロイド単独あるいは、免疫抑制薬、大量免疫グロブリン投与、血漿交換、白血球吸着療法、モノクローナル抗TNF抗体等を組み合わせた治療がこれまで行われてきた。これらの治療効果の評価には、FFS、BVASが多く使用されている^{19, 20)}。これらの治療の前後、治療開始後定期的に、総合点数あるいは、特定臓器項目の点数を算出し、統計的に解析をすることとなる。治療開始後の活動性をBVASの総合点数で評価した場合、各項目の最高点数が異なること、障害の回復度は各臓器によって異なる可能性があることから、一概に点数での比較で治療の優劣を決めることはできないと考えられる。そのため治療法の比較を目的とした報告の多くでは、初診時の血管炎活動性の評価と、観察期間終了時の寛解率を比較する程度に留められている。

おわりに

BVASを中心に、血管炎活動性評価の変遷とその意義、さらに病態の把握の重要性を述べてきた。臨床的に問題となるのが、血管炎の分類である。Chapel Hill consensus conference²¹⁾で血管の径から血管炎を分類したことは重要なことであるが、これだけで臨床的に血管炎の病態や活動性を知ることはできない。今後、諸外国共通の血管炎の分類・診断をもとに、病態の検討や予後とも関係する活動性評価を十分にを行い患者への至適な治療を考える時代になってきている。

文 献

- 1) Adu D, Howie AJ, Scott DG et al: Polyarteritis and the kidney. *Q J Med*, 1987, **62**: 221–237.
- 2) Guillevin L, Le Thi Huong D, Godeau P et al: Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: a study in 165 patients. *Br J Rheumatol*, 1988, **27**: 258–264.
- 3) 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.
- 4) Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P et al: Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum*, 2001, **44**: 666–675.
- 5) Kallenberg CG, Tervaert JW, Stegeman CA: Criteria for disease activity in Wegener's granulomatosis: a requirement for longitudinal clinical studies. *APMIS Suppl*, 1990, **19**: 37–39.
- 6) de Groot K, Gross WL, Herlyn K et al: Development and validation of a disease extent index for Wegener's granulomatosis. *Clin Nephrol*, 2001, **55**: 31–38.
- 7) Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA et al: A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSYS). *Arthritis Rheum*, 2001, **44**: 912–920.
- 8) Whiting-O'Keefe QE, Stone JH, Hellmann DB: Validity of a vasculitis activity index for systemic necrotizing vasculitis. *Arthritis Rheum*, 1999, **42**: 2365–2371.
- 9) Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ et al: Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*, 1994, **87**: 671–678.
- 10) Luqmani RA, Exley AR, Kitas GD et al: Disease assessment and management of the vasculitides. *Baillieres Clin Rheumatol*, 1997, **11**: 423–446.
- 11) Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA et al: Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum*, 1997, **40**: 371–380.
- 12) Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA et al: Examination of disease severity in systemic vasculitis from the novel perspective of damage using the vasculitis damage index (VDI). *Br J Rheumatol*, 1998, **37**: 57–63.
- 13) Ware JE Jr, Sherbourne CD: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 1992, **30**: 473–483.
- 14) 湯村和子: 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性血管炎に関する調査研究. 平成18年度総括・分担研究報告書, 2007, 91–95.
- 15) 湯村和子: BVAS(Birmingham vasculitis activity score)とVDI(vasculitis damage index). *リウマチ科*, 2007, **37**: 268.
- 16) 伊藤千春, 湯村和子: ANCA関連血管炎の評価法においてBVASの意義と問題点. *リウマチ科*, 2008, **40**: 17–25.
- 17) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY et al: Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*, 1992, **116**: 488–498.
- 18) Kümpers P, Horn R, Brabant G et al: Serum leptin and ghrelin correlate with disease activity in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, **47**: 484–487.
- 19) Jayne DR, Chapel H, Adu D et al: Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM*, 2000, **93**: 433–439.
- 20) Booth A, Harper L, Hammad T et al: Prospective study of TNFalpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol*, 2004, **15**: 717–721.
- 21) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*, 1994, **37**: 187–192.

Activity of ANCA Related Vasculitis and the Value of Organ Injury

Wako Yumura and Chiharu Ito

Department of Nephrology & Kidney Center, Department of Medicine, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

Key words: ANCA associated vasculitis, rapidly glomerulonephritis, microscopic vasculitis, Birmingham vasculitis activity score (BVAS), vasculitis damage index (VDI)

The ANCA related vasculitis is obstinate, it's difficult disease, but microscopic vasculitis frequent occurrence has been also the reality in Japan to occupy a majority a little clearly. It's necessary first to know the colorful clinical condition to check this disease early. What kind of organ can disease activity estimate by which degree injury is done? As the evaluation method, BVAS is often used at Europe, and there are a lot of items of the active value of many patients of Wegener's granulomatosis in these countries. But it's also important for difference with vasculitis by foreign countries of the colorful clinical condition as well as the case that an injury is a done disease also to make the numerous organs clear for vasculitis.

(J Jpn Coll Angiol, 2009, **49**: 63–73)