

マルホ皮膚科セミナー

2022年12月26日放送

「第121回日本皮膚科学会総会 ⑪

教育講演16-3 血管炎治療のトピックス」

東京大学大学院 皮膚科
講師 吉崎 歩

血管炎に対する新規治療

本日は血管炎治療のトピックスと題し、血管炎の治療について焦点を当てます。

血管炎はその名の通り、血管に炎症を引き起こす疾患です。当然ながら、皮膚にも血管は豊富に分布しており、このような血管に炎症が起きると、皮膚にも症状が発生することになります。従って、私達皮膚科医は、血管炎をしばしば診療することになります。特に内臓病変がない血管炎の場合には、皮膚科医が主治医となって血管炎患者を治療することになりますから、血管炎治療に対する知識は、私達にとって重要です。

さて、内臓病変を伴わない血管炎ですが、これは内臓が傷害されないので軽症だと限ったわけではなく、時として、血管炎の症状である皮膚潰瘍や神経炎が遷延化し、さらには徐々に内臓病変が出現し、重症化することがあります。例えば、CRP高値、高ガンマグロブリン血症、多発単神経炎などは、以前から皮膚動脈炎の重症化のリスクとして示唆されてきました。また、私達が最近行った、33例の皮膚動脈炎患者を対象とした検討では、性別が男性であること、CRPが上昇していること、皮膚潰瘍が存在することは、中等量以上のステロイド内服や、それ以上の治療が必要になる、つまり

血管炎に対する新規治療が必要とされる理由 ～特に皮膚科医の視点から～

内臓病変を伴わない血管炎は、皮膚科医が診療に当たることが多い。

本症例のようにCRP高値や高γグロブリン血症、多発単神経炎などから示唆される、全身性の炎症を来す例では大量のステロイドに加え、免疫抑制薬を用いた、全身療法が必要となる場合がある。

ステロイドや免疫抑制薬には感染症のリスクなどをはじめ、様々な副作用があり、患者のQOLは著しく阻害されている。

治療抵抗性の危険因子であることを示しています(Matsuda K, Yoshizaki A, et al. J Dermatol 48: 1021-6, 2021)。性別に関しては、なぜ男性の方が重症化しやすいのかわかりませんが、CRP 高値や高ガンマグロブリン血症、多発単神経炎、皮膚潰瘍といった指標は、炎症が全身に及んでいることを示唆しており、これらを伴った場合には、大量のステロイドや、免疫抑制薬を用いた全身療法が必要となる場合があることを示している、と考えられます。ステロイドや免疫抑制薬には、感染症のリスクをはじめ、様々な副作用があるため、血管炎に対する新しい治療が強く求められているのです。

本日は血管炎に対する新しい治療として、免疫グロブリン大量静注療法(IVIG)、生物学的製剤、補体 C5a 受容体阻害薬、リツキシマブについて触れたいと思います。

免疫グロブリン大量静注療法(IVIG)

まず免疫グロブリン大量静注療法についてです。免疫グロブリン製剤は数万人のプール血清から分離された、免疫グロブリンから作られます。全ての免疫グロブリンサブクラスを含んでいますが、IgG が大部分を占めています。様々な疾患に対して古くから用いられている薬剤ですが、その作用機序には不明な点が多く、何故色々な病気に効果を発揮するのか、十分に明らかにはされていません。とは言え、いくつか考えられている作用機序は存在しておりますので、それらについてご紹介したいと思います。

免疫グロブリンは抗原結合部位である Fab 領域と、定常部位である Fc 領域から構成されており、それぞれの部位に応じた作用機序があると考えられています。Fab 領域を介した作用機序としては、Fab がサイトカインやサイトカイン受容体に結合し、両者の結合を妨げることによって機能を発揮する可能性や、細胞表面に発現する Fas などに結合することによって、炎症細胞にアポトーシスを誘導するなどが考えられています。

さらには、抗体同士が Fab を介して結合し、ネットワークを形成することによって免疫を制御するという、イディオタイプネットワーク理論が提唱されています。Fc 領域を介した機序としては、細胞に発現する Fc 受容体に抗体が結合し、抑制性のシグナルが免疫細胞に伝達されることによって、抗炎症作用を発揮することが考えられています。実際に、特発性血小板減少性紫斑病では、Fc 領域のみの投与で効果があったとする報

IVIGの作用機序



Fc依存効果
 特発性血小板減少性紫斑病患者において、Fc部分のみの投与で効果があった。
Debre M, et al: Lancet 342: 945, 1993

川崎病ではFc部分を取り去ったものでは、効果が弱いという報告がある。
Brooks CJ, et al: Clin Exp Immunol 106: 273, 1996

↓

Fcγ(IgGのFc部位)は様々な受容体によって認識される。このなかでも、FcγRIIbは抑制性のシグナルを免疫細胞へ伝達し、この結果、IVIGは抗炎症作用を発揮する。
Schwabl, Nimmerjahn F: Nat Rev Immunol 13:176-89, 2013

IVIGの作用機序



Fab依存効果
 サイトカインやサイトカイン受容体に結合する。
 → サイトカインと受容体の結合を妨げる。

細胞表面分子へ結合する。
 → Fasなどへ作用してアポトーシスを誘導する。
Schwabl, Nimmerjahn F: Nat Rev Immunol 13:176-89, 2013



イディオタイプネットワーク理論

他の抗体の抗原結合部位に結合する。
 → 免疫グロブリン同士がネットワークを形成し、免疫を制御する。
 イディオタイプネットワーク理論。
Jerne NK: Sci Amer 229:52-60, 1973

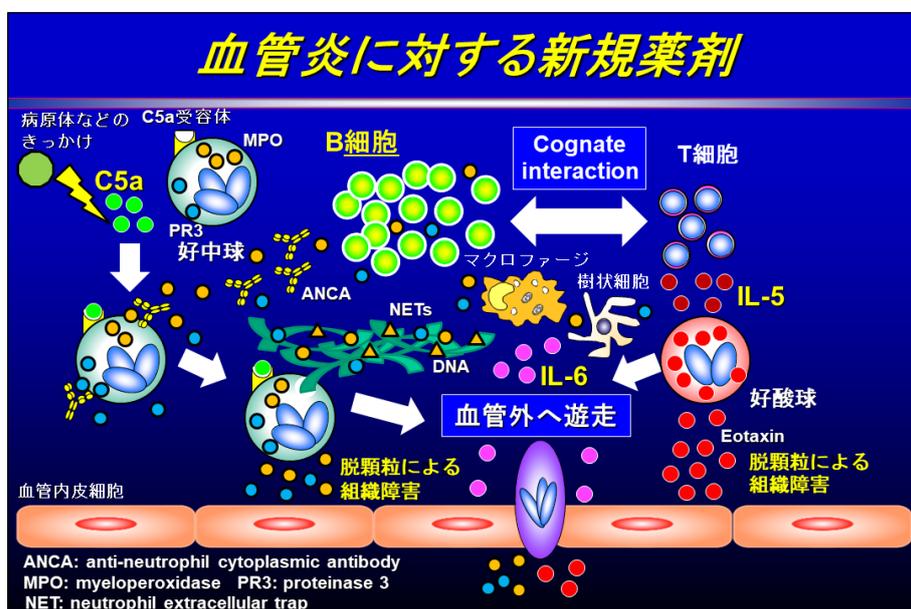
告や、川崎病においては、Fc 領域を取り去ったものでは、効果が弱いといった報告があります。

最近行われた臨床研究のデータを見てみましょう。多発血管炎性肉芽腫症と顕微鏡的多発血管炎を対象としたランダム化比較試験が 2000 年に報告されました。この研究では、少なくとも 2 ヶ月以上のプレドニン、シクロホスファミド、アザチオプリンによる加療を受け、さらなる加療が必要であった症例が組み入れられています。免疫グロブリンは 0.4 g/kg/day を 5 日間投与されました。その結果、免疫グロブリンはプラセボと比し、**Birmingham vasculitis activity score** を有意に改善しました。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に対しては本邦でも第 III 相試験が行われました。この治験は、従来療法を行った後に残存する神経障害に対する二重盲検試験であったのですが、**muscle manual test** による評価において、免疫グロブリン製剤の有効性を認めました。この結果をもって、2010 年にステロイド抵抗性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の神経障害に対して、免疫グロブリン製剤の一部が保険適応となっています。ここで改めて述べておきますが、血管炎領域における免疫グロブリン製剤の本邦における保険適応は、川崎病と好酸球性多発血管炎性肉芽腫症となっており、また製剤によっても適応症が異なっておりますので、この点には留意が必要です。

トシリズマブ、メボリズマブ

次に生物学的製剤についてですが、血管炎の領域では、後で述べるリツキシマブに加え、抗 IL-6 受容体抗体製剤であるトシリズマブと抗 IL-5 抗体製剤であるメボリズマブが使用出来るようになっていきます。トシリズマブは高安動脈炎を対象とした国内第 III 相試験において、再発のハザード比を有意に低下させました。また、巨細胞性動脈炎においても第 III 相試験によっ

て、寛解維持率の有意な改善が示されています。メボリズマブは好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に対して第 III 相試験が行われ、プラセボに比して有意に優れた寛解導入率と寛解維持を示しています。これらの治験の結果を持って、本邦において、トシリズマブは血管炎領域では、高安動脈炎と巨細胞性動脈炎に保険適応を有し、メボリズマブは好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に保険適応を得ています。



アバコパン

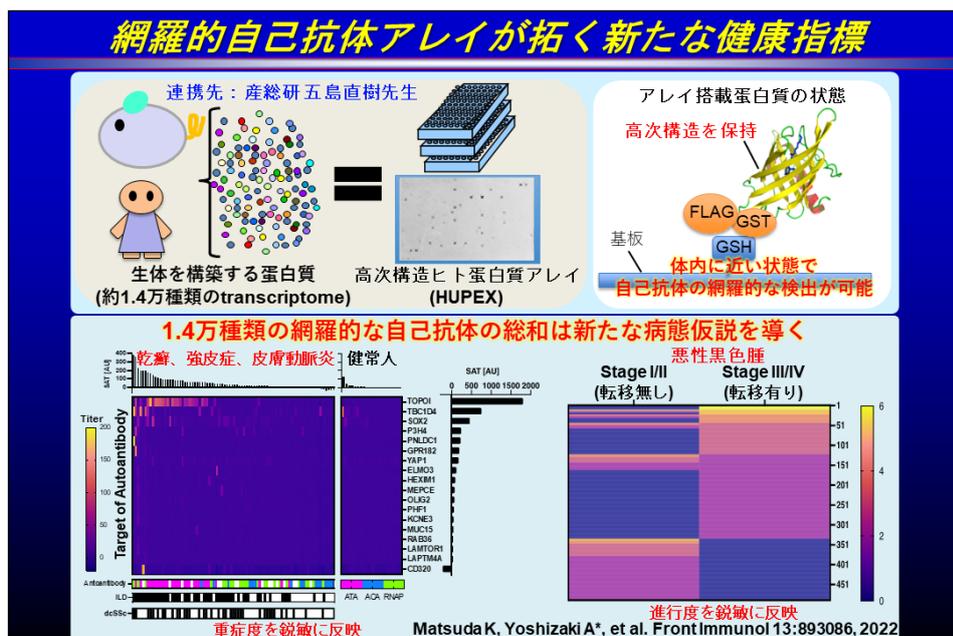
最近、新しく登場した補体をターゲットとした治療薬である、選択的 C5a 受容体拮抗薬、アバコパンは、ANCA 関連血管炎に対して保険適応を有しています。ステロイド投与群に比して、アバコパン投与群では、寛解導入率は同程度であり、寛解維持率においては、アバコパンの方が有意に優れていました。

リツキシマブ

リツキシマブは CD20 モノクローナル抗体製剤で、その作用機序は周知の通り、B 細胞除去にあります。血管炎領域においては多発血管炎性肉芽腫症と顕微鏡的多発血管炎に保険適応となっています。2010 年に報告されたランダム化比較試験である RAVE 試験では、ANCA 陽性の多発血管炎性肉芽腫症または顕微鏡的多発血管炎において、リツキシマブはシクロホスファミドと同程度の完全寛解率を示すことが確認されました。さらに、再燃例においては、リツキシマブはシクロホスファミドよりも優れた寛解導入率を有することが示唆されています。2014 年に報告されたオープンラベル試験である MAINRITSAN 試験では、維持療法としてのリツキシマブとアザチオプリンの比較が行われました。その結果、ANCA 陽性の多発血管炎性肉芽腫症と顕微鏡的多発血管炎において、リツキシマブはアザチオプリンよりも有意に再燃率を低下させました。

おわりに

以上、近年登場した新しい血管炎の治療について述べました。最後に私達の取り組みについてご紹介して、私のお話を終えたいと思います。私達は自己免疫疾患である全身性強皮症と B 細胞の関与に焦点を当てて研究を進めています。リツキシマブが有効であるように、血管炎においても B 細胞は重要ですが、自己抗体の関与については ANCA 関連血管炎以外ではよくわかっていません。近年、我々は産業技術総合研究所の五島直樹先生との共同研究を通じて、チップ上に再現された、人体のトランスクリプトームを用いた、網羅的な自己抗体検出法を開発しました。この新しい手法を用いると、当初想



定されていたよりも、遙かに多くの自己抗体が皮膚動脈炎において認められ、これらの総和は病態の重症度と相関することが明らかとなりました(Matsuda K, Yoshizaki A, et al. *Front Immunol* 13: 893086, 2022)。この検討では、皮膚動脈炎のみならず、全身性強皮症や乾癬、さらには悪性黒色腫についても解析を行っており、皮膚動脈炎と同様に、自己抗体の出現は、重症度と相関することが示されており、このような自己抗体プロファイリングは、新たな健康指標になると考えています。これらの結果は、今年出版されたフロンティア免疫学誌に公開されていますので、ご興味のおありの方は、ご参照頂けますと幸いです。さらに我々は、この研究を発展させ、皮膚動脈炎の新しい自己抗体と、それがターゲットとする、血管内皮細胞の細胞表面に発現する、新しい自己抗原を同定しています。このような知見は血管炎の病態機序を解き明かし、新規治療開発に結びつくと考えています。私達は今後も、血管炎の患者さん達のお役に立てる研究を鋭意、継続していくつもりでおります。

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maruko_hifuka/