



血管炎症候群

牛窪真理[†] 遠藤隆太 秋谷久美子 大島久二

IRYO Vol. 65 No. 5 (292-297) 2011

キーワード：血管炎，糸球体腎炎，間質性肺炎，不明熱，多臓器疾患

要旨

血管炎症候群は血管壁に炎症をきたす病態である。罹患血管のサイズにより大きく3種類に分類される。症状は発熱・倦怠感といった全身性非特異的なものから、糸球体腎炎・間質性肺炎などの臓器障害などさまざまである。画像技術や検査技術の進歩により診断例も増えてきたが、不明熱，診断不能な多臓器疾患例では生検を繰り返す等の診断の努力が必要となる。

はじめに

血管炎とは血管壁に炎症をきたす病態である。診断は病理学的に行われるが，その定義は専門家によっても分かれている。しかし少なくとも①炎症が存在すること②血管壁または内皮細胞に障害（壊死，フィブリノイド変性）があるという点については意見が一致している。一方臨床症状は腎，肺，消化管，皮膚等多彩である。確定診断には生検が必要である。

分類

1. 罹患血管のサイズによる分類

血管炎の分類で現在最もよく用いられているものは，罹患血管のサイズによる分類（図1）である。

これは Chapel Hill consensus conference で同意され，Chapel Hill 分類ともいわれている¹⁾。体の中には大動脈といった大型の血管から毛細血管に至るまで，さまざまなサイズの血管が存在する。それらは血管径ごとに大型血管，中型血管，小型血管の3つに分類される。大型血管は大動脈および四肢・頭頸部に向かう最大級の分枝，中型血管は各内臓臓器に向かう主要動脈とその分枝，小型血管は小動脈（150-200 μm ）・細動静脈（10-200 μm ）・毛細血管（5-10 μm ）とそれぞれ定義されている。

2. 原発性と続発性

血管そのものを主病変とする疾患（原発性血管炎）と他疾患に血管炎をともなう病態（続発性血管炎）に分類される。続発性血管炎の原因としては膠原病，炎症性腸疾患，感染症（B型あるいはC型肝炎ウイルス感染等），薬物などが挙げられる。続発性では現疾患の治療と薬物の中止が必要であるが，原発性と同様の治療が用いられる。

疫学

特定疾患医療受給者証交付件数をもとに，わが国における血管炎患者数の推移を示す（図2）。わが国で多い血管炎はBuerger病，高安動脈炎（大動脈炎症候群），悪性関節リウマチ（malignant rheuma-

国立病院機構東京医療センター 膠原病内科
別刷請求先：牛窪真理 国立病院機構東京医療センター 膠原病内科 †医師
〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1
（平成23年7月12日受付，平成23年8月8日受理）

Vasculitis Syndrome

Mari Ushikubo, Ryuta Endo, Kumiko Akiya and Hisaji Oshima, NHO Tokyo Medical Center

Key Words: vasculitis, glomerulonephritis, interstitial pneumonia, fever unknown origin, multi-organ involvement

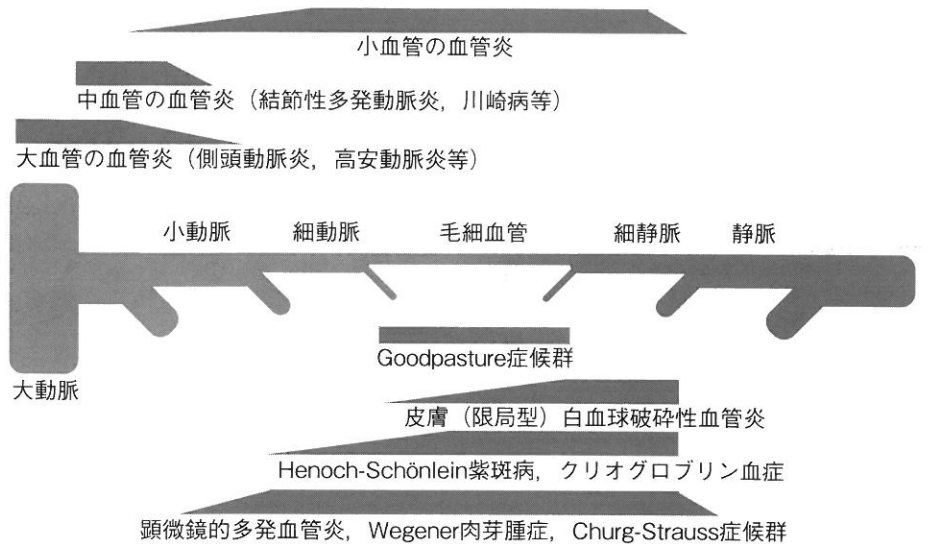


図1 血管サイズによる血管炎の分類 (Chapel Hill 分類)

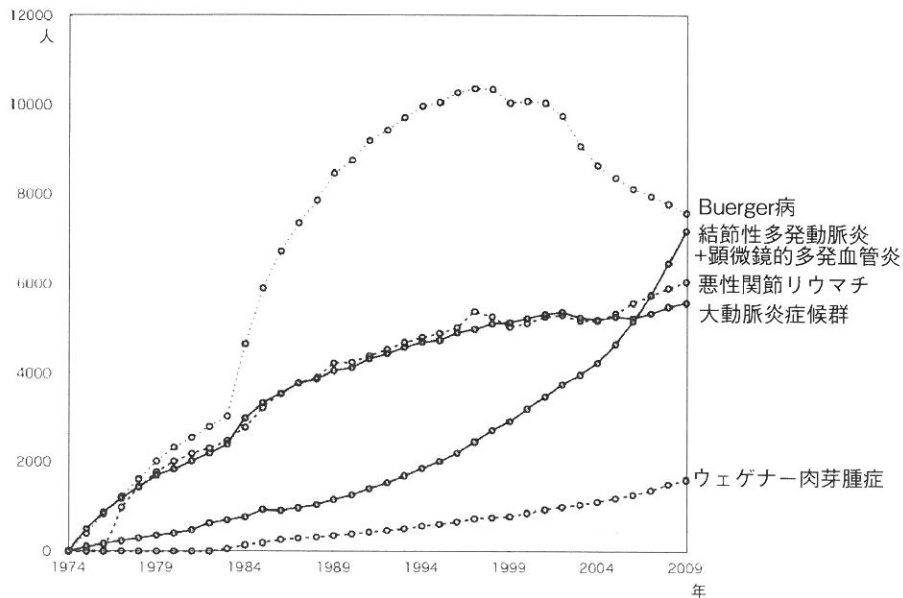


図2 わが国の血管炎患者数 (特定疾患医療受給者証による) の推移

toid arthritis : MRA) で、その罹患患者数に大きな変化はない。一方 Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) および結節性多発動脈炎 + 顕微鏡的多発血管炎は増加の一途をたどっていることがわかる。好発年齢・性別は疾患ごとに傾向があり、高安動脈炎は若年女性に、顕微鏡的多発血管炎は高齢者に多いことなどが知られている。

<症状>

疾患や、同じ疾患の中でも罹患する血管ごとに症状が異なる。以下全身症状と局所の臓器症状に分けて概説する。

1) 全身症状

血管炎という名が示すとおり、血管炎症候群は全身性炎症性疾患である。そのため一般に活動性の高い時期には発熱を認めることが多い。またそれにもない全身倦怠感、体重減少、脱力感といった症状を呈すこともある。不明熱の鑑別として血管炎が挙げられる所以である。しかし微熱しか呈さないことも多く、熱がないからといって血管炎を否定することはできない。

2) 局所の臓器症状

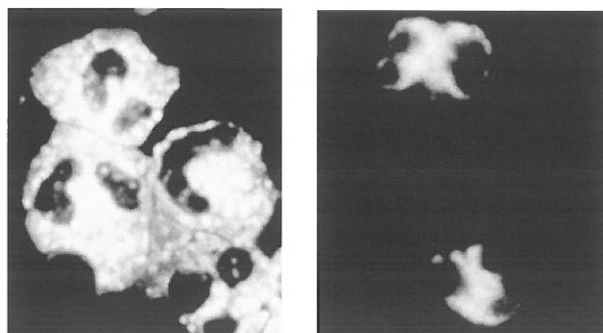
血管障害による虚血や出血に基づく症状を呈する。全身の多臓器の症状が同時期に出現することがあり、



図3 多発性単神経炎による背側骨間筋萎縮

一見脈絡のない全身諸臓器の症状を呈するのが特徴となる。

- a) 末梢神経障害…神経を栄養する小型・中型血管の障害により多発性単神経炎(図3)を呈し、知覚障害・運動障害を示す。
- b) 皮膚障害…網状皮斑、皮膚潰瘍、水疱、皮下結節など。小型血管障害として触知可能(皮疹部に軽度の膨隆または硬結を触れる)な紫斑が特徴的である。
- c) 腎障害…血管に富むことから血管炎の好発臓器である。障害される血管のサイズにより生じる症状が異なる。中型血管炎では弓状動脈より大きい血管が障害されるため急速に進行する高血圧と腎機能障害を呈する。一方小型血管炎では輸入細動脈より小さい血管が障害されるため、糸球体腎炎や傍尿細管毛細血管炎を呈し、血尿・蛋白尿・円柱尿などを呈する。
- d) 肺障害…肺動脈の狭窄による肺梗塞、肺胞出血、間質性肺炎、胸膜炎などがある。
- e) 消化管障害…血管炎の好発臓器で小腸が最も障害を受けやすい。腹痛、下血、悪心、嘔吐などを呈すが、症状が進行すると穿孔をきたすこともある。
- f) その他…冠動脈狭窄・閉塞による心筋虚血、大型血管炎による頭部虚血症状などがある。



C-ANCA

P-ANCA

図4 蛍光抗体法による抗好中球細胞質抗体(ANCA)

検査所見

1. 一般検査

体内の炎症を反映して血沈促進、CRP上昇、白血球上昇などを示す。炎症が持続した場合には貧血や低タンパク血症を示すこともある。

2. 疾患特異的検査

大型・中型血管炎に疾患特異的マーカーは存在しない。小型血管炎では免疫複合体や抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)が陽性になる例があり、診断の参考となる。ANCAとは主として好中球細胞質のアズール顆粒の中の抗原を認識するIgG型の自己抗体で、その染色パターンから細胞質型(cytoplasmic ANCA: C-ANCA)と核周囲型(perinuclear ANCA: P-ANCA)に分類された(図4)。現在では対応抗原の解析により、ELISA(enzyme-linked immune sorbent assay)法によるPR3-ANCA(C-ANCAに対応)、MPO-ANCA(P-ANCAに対応)が一般的に用いられている。

各論

1. 大型血管炎

- a) 高動脈炎 Takayasu's arteritis: TA (大動脈炎症候群 Aortitis syndrome)

大動脈およびその主要分岐血管に生じる血管炎である。罹患血管は狭窄・拡張を呈し、それにともなった臨床症状を呈することになる。たとえば上肢の狭窄病変により血圧の左右差が、大動脈基部の拡張により大動脈弁閉鎖不全症が生じる。脈拍が触知不



図5 高安動脈炎（大動脈炎症候群）による大動脈ならびにその分岐部の狭窄および拡張（CTでの再構築画像）

能になることも多く、「脈なし病」と呼ばれたこともあった（図5）。生殖可能年齢の女性に好発し、若年女性の不明熱の鑑別疾患の一つである。画像診断が主で、これまで狭窄病変および拡張病変が出現してから診断されてきた。しかし近年画像診断技術の向上により、より早期での診断が可能となっている。とくにPET-CT（positron emission tomography-computed tomography）の登場により、血管径が変化する前の炎症の段階で診断をつけられる例が出現し（図6）、今後患者の予後改善に寄与していくと考えられる。治療はステロイドが第一選択で、難治性ものには免疫抑制剤を併用することがある。

b) 側頭動脈炎 Temporal arteritis（巨細胞性動脈炎 Giant cell arteritis : GCA）

中型血管に好発する血管炎で、とくに頸動脈からの分枝に発症するが、大動脈や鎖骨下動脈などの大型血管にも病変がおよぶ例もある。外頸動脈の分枝である側頭動脈の圧痛や拍動減弱を呈することからこの名がつき、同部位の生検で確定診断をつける。

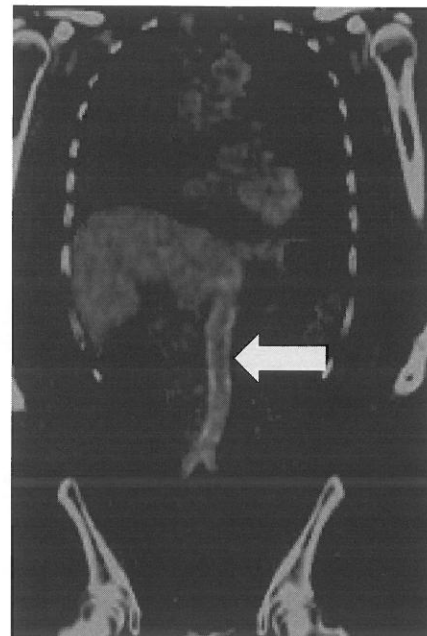


図6 高安動脈炎（大動脈炎症候群）における血管壁炎症所見（PET-CT）：集積を認める部分

眼動脈の虚血などにより失明をきたす可能性があるため注意が必要である。高安血管炎と比較して高齢者に好発し、リウマチ性多発筋痛症が合併する例が多い。治療はステロイド高用量だが、視力障害をとまなう場合にはステロイドパルス療法を加える必要がある。また脳虚血性病変予防のために抗血小板薬を併用することが推奨されている。

2. 中型血管炎

a) 結節性多発動脈炎（Polyarteritis nodosa : PN）

細小血管以外の小型または中型の筋型動脈における壊死性血管炎である。糸球体腎炎はきたさないが、蛋白尿、腎不全を呈しうる。ANCA関連血管炎の定義が確立された現在は100万人あたり年間数人の発症率というきわめてまれな疾患と考えられている。海外では10-30%にB型肝炎ウイルスとの関連が指摘される。症状は多彩で、皮疹（図7）、神経炎、急性腹症、狭心症などが出現しうる。短期的な死因としては消化管合併症と心血管障害が挙げられる。検査所見では特異的自己抗体などは存在しないが、MPO-ANCA陽性例もある。生検で壊死性血管炎を証明することや、血管造影により動脈瘤を認めることで診断できる。治療はステロイドと免疫抑制剤の併用が推奨され、一度寛解が得られれば再燃率は比較的低いといわれる。



図7 結節性多発動脈炎による皮膚疹

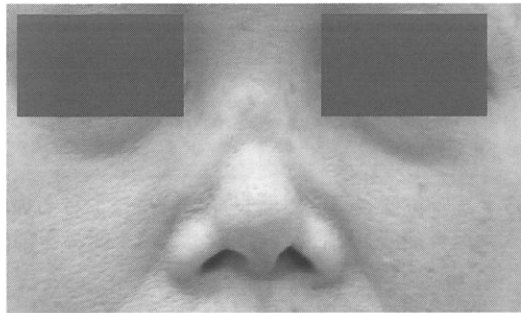


図8 鞍鼻

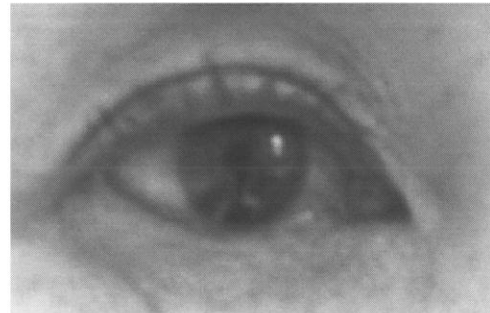


図9 上強膜炎

3. 小型血管炎

小型血管炎の中でも ANCA 関連血管炎、とくに Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's), アレルギー性肉芽腫性血管炎, 顕微鏡的多発血管炎について詳述する。

a) Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) : GPA

①上気道(眼・耳・鼻など)および肺の壊死性肉芽腫性血管炎②腎の巣状分節性壊死性糸球体腎炎③全身の中・小型動脈の壊死性血管炎の3つを病理学的な特徴とする難治性血管炎である。症状は上気道症状から始まり、肺、腎の順に出現することが多く、すべてが揃うものを全身型、腎以外のいずれかを示す場合を限局型とよぶ。他の血管炎症候群と比較して鼻中隔穿孔、鞍鼻(図8)、難聴、上強膜炎(図9)など頭頸部の症状が多いのが特徴である。検査所見としては PR3-ANCA が70-80%と高率に陽性化し、その抗体価は病勢の指標となる。治療は全身型の寛解導入にはステロイドとシクロフォスファミドを中心とする免疫抑制剤を併用が推奨される。なお、人名がついた疾患名からより病態や疫学に則した疾患名に変更しようという意図から、2011年4月に従来のウェゲナー肉芽腫症から Granulomatosis

with polyangiitis (Wegener's) への名称変更が提案された²⁾。今後数年し、名称が一般化したところで (Wegener's) という言葉は削除される予定である。

b) アレルギー性肉芽腫性血管炎 Allergic granulomatosis-angiitis : AGA (Churg-Strauss症候群)

①気管支喘息②末梢血の好酸球増加③組織学的に好酸球増加をともなう中・小型血管の壊死性肉芽腫性血管炎(図10)である。病期が分かれており、気管支喘息・アレルギー性鼻炎などI型アレルギー症状が出現する先行症状期、末梢血好酸球が増加する好酸球増加期、発熱・臓器障害などが出現する全身性血管炎症期の3つがある。先行症状期から全身性血管炎症期への移行は3年以内が多い。血管炎症状としては末梢神経症状が多く、75-100%でみられるといわれる。その他皮膚、腎、心、消化器、中枢神経など多彩な臓器病変を呈する。検査所見としては MPO-ANCA が50-70%で陽性になる。また炎症反応上昇とともに好酸球増多を呈する。治療はステロイドで、治療反応性はよく約80%で寛解を得られる。

c) 顕微鏡的多発血管炎 Microscopic polyangiitis : MPA

小血管を主体とした壊死性血管炎のうち、肉芽腫

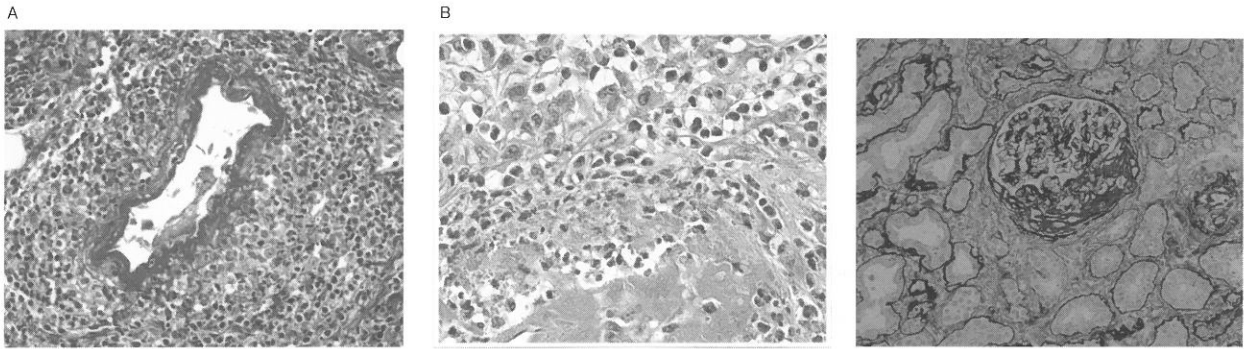
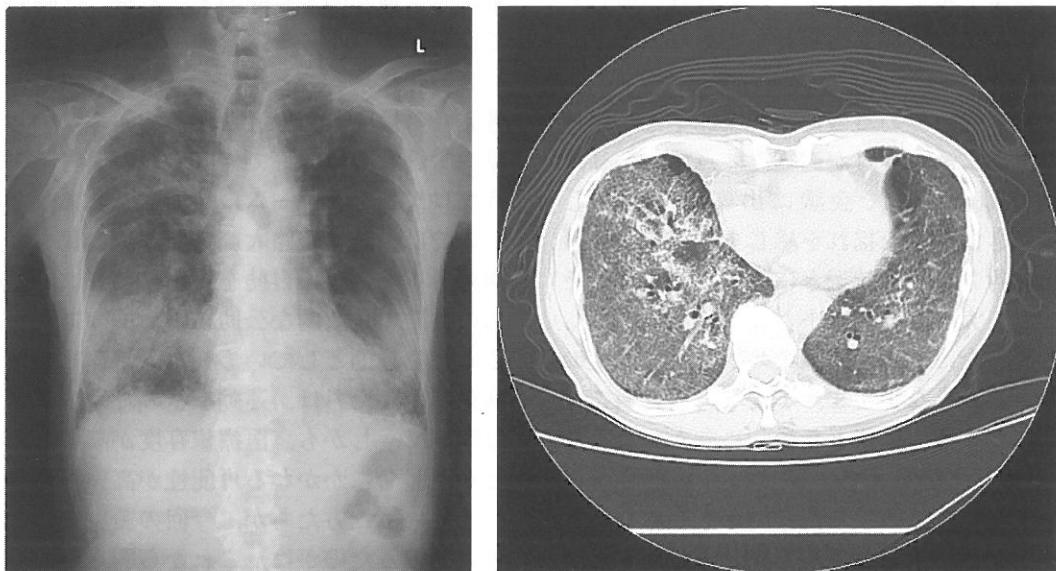


図10 好酸球浸潤が著明な壊死性肉芽腫性血管炎（アレルギー性肉芽腫性血管炎）（A； Masson's trichrome 染色， B； HE 染色）

図11 半月体形成性糸球体腎炎（線維性；鍍銀染色）



単純XP

CT

図12 間質性肺炎 X線像（単純XP とCT）

性病変のみられないものと定義される。罹患臓器は多岐にわたるが、腎臓と肺が好発部位で、腎臓では半月体形成性糸球体腎炎（図11）、肺では肺胞出血や間質性肺炎（図12）を呈する。また皮疹や多発性単神経炎、関節痛、筋痛なども出現する。男女比は1対1で、高齢発症が多い。検査所見ではMPO-ANCAの上昇を認めることが多い。治療は寛解導入にはステロイドとシクロフォスファミドの併用療法がすすめられ、とくにびまん性肺胞出血をきたした症例では、血漿交換療法の併用が推奨される。

最後に

血管炎症候群は、多彩な臨床症状を呈するが診断に苦慮することも多い。不明熱、診断不能な多臓器疾患例では生検を繰り返す等の診断の努力が必要と

なる。さらに治療には大量のステロイド、免疫抑制剤を使用するため、薬剤による副作用の管理が必要となる。

[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 : 187-92.
- 2) Falk RJ, Gross WL, Guillevin L et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) : An alternative name for Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2011 ; 4 : 863-4.